

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Estudio de la miopatía hipotiroidea**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**María Mercedes Vazquez Martul**

DIRECTOR:

**F. Collado Otero**

**Madrid, 2015**

R. 36.529

DE 616.74  
VAZ

TESIS DOCTORAL

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



531215277X

TA 1583

TITULO:

ESTUDIO DE LA MIOPATIA HIPOTIROIDEA

DIRECTOR:

*F. Collado Otero*

AUTOR:

*M<sup>a</sup> Mercedes Vázquez Martí*

## **ESTUDIO DE LA MIOPATIA HIPOTIROIDEA**

TRABAJO QUE PRESENTA EL LICENCIADO EN MEDICINA Y CIRUGIA DOÑA MARIA MERCEDES VAZQUEZ MARTUL, PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID, BAJO LA DIRECCIÓN DEL DR. COLLADO OTERO, JEFE DE DEPARTAMENTO DE LA CLINICA INFANTIL "LA PAZ".

## **AGRADECIMIENTOS**

*Actualmente cualquier trabajo de investigación, sobre todo si ésta es clínica realizada en un Hospital, es imposible llevarlo a cabo sin colaboración. Este trabajo en equipo exige unos agradecimientos especiales.*

*Los primeros sean para:*

*El Prof. F. Collado, sin cuyo estímulo y crítica no hubiera podido realizar esta tesis.*

*El Prof. E. Jaso, bajo cuyo patrocinio he obtenido la ayuda de diversos Servicios de la Clínica Infantil "La Paz", Neurología, Laboratorio y Bioestadística.*

*Al Dr. F. Contreras, por las facilidades para la utilización del material del Departamento de Anatomía Patológica.*



## **DEDICATORIA**

*A las familias de los niños por su magnífica colaboración en acceder a la realización de algunas exploraciones, sin las que no podría haber sido realizado este trabajo.*

# I N D I C E

## PRIMERA PARTE

---

I.— INTRODUCCION HISTORICA .....	12
II.— ESTADO ACTUAL DE LA MIOPATIA HIPOTIROIDEA .....	16
1.— CLINICA .....	16
1.1 Forma hipertrófica infantil de K.D.S. ....	16
1.2 Forma hipotrófica o amiotrófica .....	16
1.3 Forma pseudomiotónica .....	17
2.— ESTUDIO ELECTRICO .....	17
2.1 Electroaquileograma .....	17
2.2 Electromiograma .....	19
3.— ESTUDIO ENZIMATICO .....	20
3.1 Enzimas séricos .....	20
3.2 Enzimas en el músculo .....	22
4.— ESTUDIO HISTOLOGICO .....	23
4.1 El músculo normal .....	23
4.2 El músculo del hipotiroideo .....	24
4.3 Apéndice histoquímico .....	27
III.— MIOPATIA HIPOTIROIDEA EXPERIMENTAL .....	36
IV.— PATOGENIA DE LA MIOPATIA HIPOTIROIDEA .....	39
1.— FACTOR PRINCIPAL — DEFICIT DE TÍROXINA .....	39
2.— FACTORES SECUNDARIOS .....	41

## SEGUNDA PARTE

---

V.- OBJETIVO .....	44
VI.- HIPOTESIS DE TRABAJO .....	46
VII.- MATERIAL.....	48
VIII.- METODO .....	53
1.- Examen clínico muscular .....	53
2.- Estudio bioeléctrico .....	53
3.- Estudio enzimático .....	55
4.- Estudio histopatológico .....	56
5.- Metodica terapéutica .....	56
IX.- RESULTADOS .....	64
1.- Clínicos .....	64
2.- Bioeléctricos .....	74
3.- Enzimáticos .....	97
4.- Histopatológicos .....	119
5.- Evolución post-tratamiento .....	142
X.- DISCUSION DE LOS RESULTADOS .....	144
1.- Clínicos .....	144
2.- Bioeléctricos .....	145
3.- Enzimáticos .....	145
4.- Histopatológicos .....	146
5.- Evolución post-tratamiento .....	147
XI.- CONCLUSIONES .....	148
XII.- BIBLIOGRAFIA .....	149

## INDICE ICONOGRAFICO

Fig. 1:	Reflexograma aquileo . . . . .	30
Fig. 2:	Reflexograma normal, hipotiroideo e hipertiroideo . . . . .	30
Fig. 3:	E.M.G. en el mixedema. Gráficas de potenciales musculares. .	31
Fig. 4:	Representación esquemática del músculo estriado . . . . .	32
Tabla I:	Resumen bibliográfico del M/O de los síndromes K.D.S. . . . .	33
Fig. 5:	Histoquímica: fosforilasa, atepasa, amilasa . . . . .	34
Tabla II:	Diagnóstico, datos clínicos, istópicos . . . . .	50
Fig. 6:	Técnica de registro del E.A.G.: Aparato y posición paciente .	58
Fig. 7:	Trazado normal del E.A.G. . . . .	59
Fig. 8:	Técnica de la medición del E.A.G. . . . .	60
Fig. 9:	Electromiógrafo . . . . .	61
Tabla III:	Resultados de las alteraciones clínicas musculares iniciales . .	66
Tabla IV:	Relación entre la clínica muscular y el tipo de hipotiroidismo	68
Fig. 10:	Hipertrofia muscular generalizada: S. K-D-S . . . . .	69
Fig. 11:	Hipertrofia muscular miembros inferiores . . . . .	69
Fig. 12:	Hipertrofia muscular miembros inferiores . . . . .	69
Fig. 13:	Hipertrofia muscular músculos paravertebrales y deltoides . .	69
Fig. 14:	Relación entre síndrome clínico muscular y edad al diagnós- tico . . . . .	70
Fig. 15:	Relación entre hipertrofia muscular y P.B.I. . . . .	71
Fig. 16:	Relación entre grados de hipertrofia muscular y test de Ha- molsky . . . . .	72
Fig. 17:	Comparación de los resultados del E.A.G. en nuestro grupo normal y los de Canlorbe . . . . .	77
Fig. 18:	Resultados del reflexograma en Hipotiroideos: Casuística . .	78
Tabla V:	Resultados del reflexograma en Hipotiroideos: Casuística . .	79
Tabla VI:	Estudio estadístico de los resultados del reflexograma en los hipotiroideos . . . . .	80
Fig. 19:	Reflexograma caso 1 y 4 . . . . .	81
Fig. 20:	Reflexograma caso 5 y 15 . . . . .	82
Fig. 21:	Reflexograma caso 18 y 21 . . . . .	83
Fig. 22:	Relación entre reflexograma aquileo y diagnóstico de hipoti- roidismo . . . . .	84

Tabla VII:	Correlación entre reflexograma aquileo y diagnóstico de hipotiroidismo .....	85
Fig. 23:	Relación entre reflexograma aquileo y PBI .....	86
Fig. 24:	Relación entre reflexograma aquileo y Hamolsky .....	87
Fig. 25:	Relación entre reflexograma aquileo y captación del P.B.I. ..	88
Tabla VIII:	Relación entre reflexograma aquileo y enzimas séricos .....	89
Tabla IX:	Relación entre H.R.T. con parámetros de la función tiroidea y enzimas séricos .....	90
Tabla X:	Resultados del E.M.G. inicial .....	91
Fig. 26:	Paravertebrales .....	92
Fig. 27:	Tibial anterior derecho y cuádriceps .....	92
Fig. 28:	Tibial anterior derecho .....	93
Fig. 29:	Potenciales polifásicos con incidencia de un 40% .....	93
Tabla XI:	Relación entre E.M.G. y Diagnóstico de hipotiroidismo .....	94
Tabla XII:	Relación entre el E.M.G. y enzimas séricos .....	95
Tabla XIII:	Relación entre E.M.G. y alteraciones histopatológicas .....	95
Tabla XIV:	Enzimas séricos. Resultados iniciales .....	100
Fig. 30:	Valores séricos de la ALD., CPK y LDH en los 30 casos .....	101
Tabla XV a:	Análisis estadístico del total de resultados de la actividad sérica de la Aldolasa C.P.K. y L.D.H. ....	102
XV b:	Análisis estadístico de los resultados patológicos .....	102
XV c:	Estudio estadístico del total de resultados según el diagnóstico .....	103
Fig. 31:	Relación Aldolasa sérica con el diagnóstico .....	104
Tabla XVI:	Análisis estadístico entre dos test de la función tiroidea y la actividad sérica de la ALD, CPK, LDH .....	105
Fig. 32:	Actividad sérica Aldolasa y grado de hipertrofia .....	106
Fig. 33:	Relación C.P.K. sérica con diagnóstico de Hipotiroidismo ...	107
Fig. 34:	Actividad sérica C.P.K. y grado de hipertrofia muscular .....	108
Fig. 35:	Relación L.D.H. sérica con el diagnóstico hipotiroidismo ...	109
Fig. 36:	Actividad sérica L.D.H. y grado de hipertrofia muscular .....	110
Fig. 37 a:	Actividad de la A.L.D. en músculo. Testigos .....	111
Fig. 37 b:	Actividad de la C.P.K. en músculo. Testigos .....	112
Fig. 37 c:	Actividad de la L.D.H. en músculo. Testigos .....	113
Tabla XVII:	Actividad enzimática de la A.L.D., C.P.K. y L.D.H. en músculo .....	114
Fig. 38:	Actividad de la A.L.D. en músculo .....	115
Fig. 39:	Actividad de la C.P.K. en músculo .....	116
Fig. 40:	Actividad de la L.D.H. en músculo .....	117
Tabla XVIII:	Hallazgos al Microscopio Optico .....	122
Tabla XIX:	Grado de lesiones histopatológicas .....	123
Fig. 41:	Fibras hipertróficas y edema intersticial .....	124
Fig. 42:	Irregularidad en el tamaño, contorno, pérdida de la estriación, aspecto vermiforme .....	124

Fig. 43:	Variaciones en el número y en la posición de los núcleos con imagen en empalizada .....	125
Fig. 44:	Infiltración mixedematosa intersticial .....	125
Fig. 45 a y b:	Semilunas en sección transversal y longitudinal .....	126
Fig. 46 a y b:	Fibrosis intersticial, atrofia de las fibras y desestructuración. Sección transversal y longitudinal .....	127
Tabla XX:	Grado de lesión histopatológica y el diagnóstico de Hipotiroidismo .....	128
Tabla XXI:	Relación entre el grado de alteración histopatológica en los enzimas séricos .....	129
Tabla XXII:	Relación entre lesiones histopatológicas y el síndrome clínico muscular .....	130
Tabla XXIII a y b:	Período de evolución .....	132
Tabla XXIV:	Aldolasa Sérica en Hipotiroidismo .....	133
Fig. 47:	Evolución de la actividad A.L.D. durante el tratamiento hormonal sustitutivo .....	134
Tabla XXV:	Creatinfosfoquinasa sérica en Hipotiroidismo .....	135
Fig. 48:	Evolución de la actividad C.P.K. durante el tratamiento hormonal sustitutivo .....	136
Tabla XXVI:	Lactodehidrogenasa sérica en hipotiroidismo .....	137
Fig. 49:	Evolución de la actividad L.D.H. durante el tratamiento hormonal sustitutivo .....	138
Tabla XXVII:	Reflexograma Aquileo en Hipotiroidismo .....	139
Fig. 50:	Evolución reflexograma postratamiento 1 <sup>er</sup> mes .....	140
Fig. 51:	Evolución reflexograma postratamiento 3 <sup>er</sup> mes .....	141

## ABREVIATURAS

- K. D. S. — Kocher - Debre - Semelaigne.
- E. A. G. — Electroaquilograma.
- E. M. G. — Electromiograma.
- A. L. D. — Aldolasa.
- C. P. K. — Creatinfosfoquinasa.
- L. D. H. — Lactodehidrogenasa.
- P. B. I. — Protein bound iodine.
- H. R. T. — Half relation time (tiempo medio de reflejo)

*PRIMERA PARTE*

**CONSIDERACIONES GENERALES**



## I. INTRODUCCION HISTORICA

La historia de las alteraciones musculares del Hipotiroidismo, tiene cerca de un siglo de existencia. En 1884 ORD (187) en una publicación referida a adultos decía: "la fuerza muscular está singularmente afectada, los músculos hacen prominencia y son firmes". En 1889 BRONK (29) describe un paciente con músculos hipertróficos y macroglosia; pero fue KOCHER (141) quien en su ya clásica publicación de 1892 se refiere concretamente a "un niño con mixerema y particular desarrollo de la masa muscular". Estas publicaciones fundamentalmente *clínicas* no establecen de una manera clara la interdependencia entre la alteración tiroidea y la muscular.

En 1925 DEBRE y SEMELAIGNE (45) presentan su primer caso de Miopatía pseudohipertrófica generalizada con signos de hipotiroidismo, pero no es hasta 1934 (46) y 1935 (47) cuando estos autores completan su estudio y señalan su relación con el Hipotiroidismo al confirmar la desaparición de los síntomas con hormona tiroidea. A partir de este momento, el cuadro se describe como síndrome de KOCHER-DEBRE-SEMELAIGNE (K.D.S.).

En la década de 1930-1940 se precisa la directa interdependencia de los signos clínicos musculares y la función tiroidea. Se hacen numerosas publicaciones de casos aislados, casuísticas pequeñas y algunas aunque escasas revisiones de conjunto; así en 1939 las de DARRE (44), MOLLARET y SIWALD (165), MOLLARET y BEAU, 1941 (166). En estos años y en los anteriores aparecen múltiples publicaciones aisladas (24, 29, 51, 156, 157, 191, 227).

A partir de 1940 aparecen las publicaciones de DEHERRIPON y col. 1953 (50), RIMBAUD y col. 1947 (211), CORCOS. 1954 (38), PENDE y PENDE. 1952 (198) siguen aportando nuevos casos de lo que se ha dado en llamar atletismo mixedematoso. En las dos últimas décadas han continuado las aportaciones que iremos señalando a lo largo de este trabajo.

VALDES-DIAZ. 1932 (257), PONCHER y WOODWARD. 1932 (205), DENOELLE y col. 1938 (52), HESSER. 1940 (111), son los primeros que describieron las manifestaciones miotónicas en los hipotiroideos. En un principio fueron confundidas con una miotonía congénita asociada, pero GARCIN y col. 1936 (81) diferencian el síndrome miotónico como elemento integrante de la miopatía hipotiroidea.

SCHULTZ, 1921 (227) y MAIWEG, 1921 (156), describen la forma infan-

til de miopatía atrófica hipotiroidea, que posteriormente ha sido confirmada en otros trabajos. En realidad ha pasado al conocimiento clínico, gracias a las descripciones de NICK, 1943 (180), ALAJOUANINE y NICK, 1945 (5). Constituye la forma clínica menos frecuente de la alteración muscular del hipotiroidismo.

Desde el punto de vista *histológico* merece destacarse el primer trabajo de LANGHANS, 1897 (147), aunque fuese muy superficial, ya que se limitaba a decir: "Imbibición mixedematosa del tejido inter e interfascicular con aumento del desarrollo del músculo". Posteriormente más completos estudios histopatológicos, aunque con técnicas simples, son los de SLAUCK, 1921 (237), SCHULTZ, 1921 (227), MAIWEG, 1921 (156), HEUYER y col. 1950 (112) con informes tan concisos como "Hipertrofia muscular sin hiperplasia y aumento del tejido conectivo".

NAJJAR y NACHMAN, 1965 (175), presentan una revisión de cinco casos, uno propio, acompañada de un amplio estudio histopatológico típico del síndrome de K.D.S. Desde 1965 a 1971 existen diversas publicaciones en las que se analizan los resultados de las biopsias musculares, tal como los de LAFUSCO y col. 1967 (144), GROSS y col. 1968 (40), GILLI y col. 1968 (87), SPIRO y col. 1970 (240), GIOVANNUCCI, 1970 (89), ANNAMALAI y col. 1970 (9), GORI y col. 1971 (95), BAI y col. 1971 (15), RAJU y col. 1971 (207); de todos estos trabajos, solo los de SPIRO señalan un estudio histológico normal, los demás presentaban alteraciones características del síndrome muscular hipotiroideo. Es de destacar la revisión de NAJJAR, 1974 (176), que publican 23 casos revisados en la literatura de síndrome de K.D.S. aportando diez casos más de los que siete presentaban alteraciones típicas.

Entre las primeras y más importantes investigaciones *bioquímicas*, están las de HESS, 1944 (109), PONCHER y col. 1934 (205), en las que se señala la ausencia de creatinuria fisiológica en lactantes hipotiroideos, coincidiendo con un aumento de volumen y dureza de sus músculos. Las determinaciones bioquímicas de creatina y creatinina, han tenido posteriormente poca atención en el estudio de la miopatía hipotiroidea.

La *microscopia estructural* y la *histoquímica* por el contrario, han sido las que han ocupado la mayor atención de los investigadores y las que han aportado los más importantes datos en su estudio. Nos ocuparemos de ellas con más detalle en los siguientes capítulos, según se desprende de los trabajos de HEUNYER, NAJJAR, LAFUSCO, GILLI, GROSS, SPIRO, GIOVANNUCCI y GORI (112, 175, 144, 87, 40, 240, 89, 95).

El estudio *bioeléctrico* y de los *enzimas* en el suero y en el propio músculo, también serán revisados desde el punto de vista biblio-históricográfico en los capítulos correspondientes.

Como resumen de lo expuesto, queremos recalcar los siguientes hechos: a) Durante los últimos años del siglo pasado, se señalaron coincidencias de alteraciones musculares e hipotiroidismo, pero sin establecer relación entre ambos hechos. b) En la primeras décadas del siglo actual, se estableció su relación causal y se definió la miopatía hipotiroidea desde un punto de vista clínico, diferenciándose tres formas bien establecidas, la hipertrófica o pseudohipertrófica, la miotónica y la hipotónica-atrónica. c) Los estudios histopatológicos convencionales, pasaron por etapas sucesivas hasta establecer un concepto clínico-patológico de dicha miopatía. d) Los estudios bioeléctricos y enzimáticos, han representado una etapa posterior que ha hecho aportaciones importantes a su conocimiento. e) Pero la más reciente historia de la miopatía hipotiroidea, la constituyen los estudios histoquímicos y ultraestructurales, que si bien no son objeto de esta tesis les vamos a dedicar atención en los próximos capítulos.

Para terminar este primer apartado de introducción y aunque ello represente un inciso o apéndice en nuestra línea de exposición, que se refiere exclusivamente a la miopatía hipotiroidea infantil, queremos hacer una breve referencia a la miopatía hipotiroidea de los *adultos* con el propósito de establecer sus afinidades. En 1959 WILSON y col. (267), NICKEL y col. 1963 (181), revisan este problema, especialmente en lo que se refiere a la forma hipertrófica y a la forma miotónica o pseudomiotónica que describiera en 1953 HOFFMAN y HOLMGREN (114). Excepcionalmente al igual que en el niño se describen formas atróficas. La patología muscular, es como sucede en la infancia variada y poco específica, con escasa relación directa con el cuadro clínico tal como se deduce de los trabajos de PICARD y col. 1955 (202), ADAMS y col. 1962 (2), NICKEL y col. 1963 (181), PEARCE y AZIZ, 1969 (194), ANGELINI, 1970 (8), HURWITZ y col. 1970 (122), GOLDIN y col. 1971 (93).

*II*

**ESTADO ACTUAL**

**DE LA**

**MIOPATIA HIPOTIROIDEA**

## II. ESTADO ACTUAL DEL ESTUDIO DE LA MIOPATIA HIPOTIROIDEA

### 1.- CLINICA

La Miopatía hipotiroidea suscita un interés creciente por la variedad de sus formas clínicas, por la existencia de formas subclínicas y por la posibilidad de pasar desapercibida o confundida con otras miopatías, tal como se señala en los trabajos de WILSON y col. 1959 (267), KISSEL y col. 1964 (139), BERGOUIGNAN y col. 1967 (23). Tienen un factor común que las define, el estar ligadas a una insuficiencia tiroidea y el que sus manifestaciones regresan bajo la influencia del tratamiento tiroideo substitutivo. Como ya dijimos en el capítulo anterior, se distinguen tres formas clínicas:

1.1 *Forma hipertrófica infantil o Síndrome de K.D.S.* es la más llamativa y frecuente en el hipotiroidismo congénito. Especialmente estudiada en el niño por PIPBERGER y col. 1955 (203), KISSEL y col. 1965 (139), SPIRO y col. 1970 (240), TANGHERONI y col. 1970 (248), NAJJAR, 1974 (176). También ha sido estudiada en el adulto por GARCIN y col. 1936 (81) y HESSER, 1940 (111), aparte de las citas señaladas en el primer capítulo.

Clínicamente se caracteriza por una hipertrofia frecuentemente generalizada a diversos grupos musculares, pero especialmente en las extremidades inferiores. Los músculos están abultados, de consistencia firme y francamente duros, dando un aspecto pseudoatlético. La fuerza muscular es difícil de apreciar, puede ser normal, aunque generalmente esta disminuida y con fácil fatigabilidad. En ocasiones se aprecia dificultad a los movimientos pasivos.

El diagnóstico se hace en edades variables de algunos meses a años. El síndrome muscular evoluciona paralelamente al de los restantes signos de hipotiroidismo y regresa totalmente bajo el tratamiento hormonal.

1.2 *Forma hipotrófica o amiotrófica.* Definida por ALAJOUANINE y NICK (5, 180). Es poco frecuente; los músculos más afectados son los de la cintura escapular y pelviana. La atrofia muscular es franca, aunque en ocasiones enmascarada por la infiltración mixerematosa subcutánea. La consistencia de los músculos es variable, generalmente disminuida, al igual que la fuerza muscular con dificultades en los movimientos y en la marcha en los niños mayorcitos. No suele asociarse a fenómenos pseudomiotónicos, aunque se han descrito casos en que esta asociación estaba presente.

A pesar de su rareza se han publicado casuísticas pequeñas en niños, tales como las de BUCHANAN, 1956 (31), TANGHERONI y CAO, 1971 (248). Son más frecuentes las comunicaciones en adultos, como las de ALAJOUANINE, 1945 (5), RIMBAUD y PASSONANT, 1947 (211), WILSON y WALTON, 1959 (267), POINSO y col. 1961 (204).

1.3 *Forma pseudomiotónica con o sin hipertrofia.* Es la forma más frecuente en el hipotiroidismo adquirido del adulto y se la conoce con el nombre de Síndrome de HOFFMANN (114). Aunque mucho más rara, también ha sido descrita en niños, por SLAUK, 1921 (237), PONCHER y col. 1936 (205), NORRIS y PANNER, 1966 (183).

Los signos más llamativos son: entumecimiento muscular desagradable, sobre todo matutino, más notorio en los dedos de las manos, dolores musculares intermitente o permanentes favorecidos por la fatiga o el frío, fatigabilidad, sensación de astenia en niños mayorcitos, que en ocasiones se confunde con el enlentecimiento psicomotor habitual de estos enfermos.

Los datos clínicos más significativos son la hipertrofia de las masas musculares, que sin embargo no es constante, puede ser generalizada o localizada, especialmente en los segmentos distales de los miembros inferiores. La fuerza muscular suele estar disminuida.

El síndrome pseudomiotónico es sin duda el elemento fundamental para el diagnóstico y en ocasiones se confunde con la miotonía verdadera o enfermedad de THOMSEN, cuyas diferencias han sido bien precisadas por BERGOUIGNAN y col. 1967 (23). Se manifiesta clínicamente por la producción de un rodete muscular a la percusión y por las alteraciones características del E.M.G.

Actualmente a estos tres grandes grupos clínicos, se añaden formas minor y mixtas. En algunos casos se han observado sucesivamente en un mismo paciente dos estadios evolutivos de éstas formas. NORRIS y PANNER, 1966 (183), han señalado estas situaciones. Todo ello apoya los incompleto y difuso de la clasificación de dichas formas clínicas, como todo que tiene una base clínica-morfológica.

## 2.— ESTUDIO ELECTRICO

2.1 *Electroaquileograma (E.A.G.).* Los términos usados para designar este registro eléctrico, son también el de reflexograma aquileo o simplemente registro del reflejo aquileo, puesto que es sobre este tendón donde se explora.

El enlentecimiento de los reflejos en el hipotiroidismo, es conocido desde hace más de medio siglo, ya CHANEY en 1924 (42) señaló que el alargamiento de la contracción y relajación muscular en el hipotiroidismo, es independiente de la fuerza de percusión y de la amplitud del desplazamiento. Este hecho ha sido confirmado posteriormente por FINCHAN y CAPE, 1968 (72), MUCKLOW y BARKER, 1970 (169). La justificación del empleo del E.A.G. en el estudio del hipotiroidismo, como señalan LAMBERT y col. 1951 (145, 146), GENNES y DESCHAMPS, 1965 (85), HUNT y PERL, 1960 (120), GAIRLORD, 1963 (84), se fundamenta en que sus resultados traducen con bastante fidelidad la situación de la contracción muscular en éstos pacientes.

Existen diversos métodos para la determinación y valoración del E.A.G., cuyas diferencias dependen de las condiciones y el momento en que se valora. Por otro lado la provocación del reflejo puede ser isométrica, en la que el desplazamiento del pie es constante y mínimo o puede ser isotónica, en la que el desplazamiento del pie es libre.

El tiempo que se mide en el registro del reflejo aquileo, puede ser muy diverso. Las valoraciones que en principio podrían hacerse son las siguientes:

a) Medida hasta el final de la contracción, en condiciones isotónicas, conocida como medida del tiempo de contracción. En éste método el desplazamiento del talón, el cual va fijo a un imán, modifica en un campo electromagnético una corriente, esta modificación es proporcional a la velocidad con la que se desplaza el talón. El registro da una curva difásica, que en la primera parte señala la contracción y en la segunda la relajación. Este aparato registrador se llama Kinemometro y ha sido utilizado entre otros por LAWSON, 1958 (148), GENNES, 1960 (85), LAWSON, 1963 (149), GAYLORD, 1963 (84).

b) Medida hasta el final de la relajación, que se llama también medida del tiempo de relajación completa en condiciones isotónicas. Las técnicas que se utilizan consisten en la colocación de unas pastillas con isótopos radiactivos en el talón, que impresionan un contador Geyger, según los desplazamientos del pie. Este procedimiento presenta dificultades prácticas de aplicación.

c) Medida hasta la mitad de la relajación o tiempo medio de relajación (H.R.T.), también en condiciones isotónicas. La medida del H.R.T. es la utilizada en nuestro trabajo. Con el se miden los desplazamientos del talón mediante una célula fotoeléctrica, cuyas emisiones interferidas por el talón, se registran gráficamente. El aparato usado es el fotógrafo de Burdick.

En la curva obtenida se representa el golpe del martillo o complejo inicial, la fase de contracción y la fase de relajación. El tiempo que se mide en milisegundos es el que hay entre el complejo inicial y la mitad de la fase de relajación (Fig. 1). Ampliaremos estos datos en el capítulo de métodos.

En el hipotiroidismo existe un alargamiento del tiempo medio de relajación, mientras que en el hipertiroidismo hay un acortamiento comparado con los  $300 \pm 15$ , que se consideran como normales en el niño (Fig. 2).

Existen numerosos trabajos que confirman la importancia y la constancia de lo anteriormente expuesto, tales como los de GILSON, 1959 (88), SHERMAN, 1962 (232), SHERMAN y col. 1963 (233), KISSEL y col. 1965 (139), KISSEL y col. 1964 (140), KIEFFER, 1966 (136), REINFRANK y col. 1967 (209), GOODING, 1969 (94).

El reflexograma aquileo, ha sido durante muchos años un estudio sistemático en la miopatía tiroidea. Presenta las ventajas de ser simple y de fácil realización, lo que unido a que esta alterado en más de 80 por 100 de los hipotiroideos, hace que se le haya concedido un importante lugar para juzgar del diagnóstico y evolución de estos pacientes.

Hay pruebas de que las alteraciones del E.A.G. dependen de la alteración muscular metabólica más que de la nerviosa. En éste sentido, es obligado citar los trabajos de LAMBERT y SAYRE, 1955 (146), MURRAY y SIMPSON, 1958 (172), HUNT y PERL, 1960 (120), AVERA, 1962 (14), BELL, 1962 (22), RUSSWUEN, 1966 (214).

Según GIOVANNUCCI, 1970 (89), no existe una clara coincidencia entre las alteraciones del E.A.G. y las histopatológicas, si bien esta afirmación no esta apoyada en el contraste con las alteraciones estudiadas en los últimos años a nivel histoquímico y ultraestructural.

2.2 *Electromiograma (E.M.G.)*. Los primeros estudios datan de GARCIN y col. 1935 (81), MOLLARET y SIGWALD, 1939 (165), BERGOUIGNAN, 1967 (23), HAGNENAN y col. 1939 (102).

En la miopatía hipotiroidea más que una reacción miotónica, se ha encontrado una contracción pseudomiotónica, tal como señalan WILSON, 1959 (267), BERGOUIGNAN y col. 1967 (23), PEARCE y AZIZ, 1969 (194).

Los trabajos de WALDSTEIN y col. 1958 (262), ASTROM y col. 1961 (12), BUGE y col. 1968 (32), AVANZINI y CACCIA, 1969 (13), BROWN, 1974 (28), RICHARDSON y col. 1974 (210) coinciden en que las alteraciones electromiográficas de los hipotiroideos, pueden clasificarse en dos grandes grupos: a) De tipo miopático, b) De tipo miotónico. En la fig. 3, presentamos un grupo de electromiogramas normales para que puedan ser comparados con los patológicos.

a) Las alteraciones de tipo miopático más frecuentes son las siguientes:



- Potenciales de bajo voltaje.
- De breve duración o duración alargada.
- Potenciales polifasicos en un 50 por 100.

b) Las alteraciones de tipo miotónico más características con las siguientes:

- Grupos de ondas prolongadas.
- Descargas repetitivas.

Las alteraciones del E.M.G. en el hipotiroidismo, varían de un grupo muscular a otro y no existe correlación con la intensidad de las alteraciones clínicas. CORCOS, 1954 (38), ASTROM y col. 1961 (12), SPIRO y col. 1970 (240), GIOVANNUCCI, 1970 (89), encontraron ligeras o nulas alteraciones del E.M.G. a pesar de que las alteraciones clínicas, funcionales y en algunos casos estructurales de la musculatura, eran evidentes. Hechos parecidos, han sido señalados por PICARD y col. 1955 (202), PEARCE y col. 1969 (194). Sin embargo en otros casos se evidencia una cierta correlación y al mismo tiempo el hecho de que las alteraciones del E.M.G. desaparecen con el tratamiento hormonal, lo que constituye una base para atribuir a la insuficiencia tiroidea el origen de las alteraciones del E.M.G. En cuanto al nivel de la actuación hormonal, será estudiado en el capítulo de patogenia.

### 3.— ESTUDIO ENZIMATICO

El músculo es una máquina extraordinariamente complicada, altamente organizada, de delicado balance y en equilibrio dinámico con el medio interno. Las alteraciones en el músculo, se expresarán pues en alteraciones, en la composición química de la sangre, de la orina y del propio músculo. Es indudable que las variaciones de los enzimas musculares, van a expresarse a nivel sanguíneo. Los enzimas estudiados por nosotros, han sido la Aldolasa, Creatin-fosfoquinasa y Lactodehidrogenasa, si bien en otros trabajos se han investigado otros enzimas. FESSEL, 1968 (71), KRUSKEMPER y col. 1969 (143), CAO y col. 1971 (35).

3.1 *Los enzimas séricos*, han sido los más ampliamente estudiados y como acabamos de señalar en lo que respecta a nuestra investigación, han sido los siguientes:

a) La aldolasa (A.L.D.) se considera por SHAPIRA y col. 1960, 1967 (223-225) y otros autores, como una de las más específicas de la miopatía hipotiroidea. No obstante, hay discrepancias sobre si tienen más significación que los otros enzimas. FLEISCHER y col. 1965 (73), BUTENANDT, 1968 (34), GOLDING, 1971 (93).

b) La creatinfosfoquinasa (C.P.K.) representa para SHAPOSNICK y col. 1965 (226), ESHCHAR, 1967 (68), EKBOM y col. 1966 (61) un índice muy sensible de miopatía. Su correlación con la miopatía hipotiroidea en función del E.A. G. y del nivel hormonal, ha sido estudiada por GRAIG y SMITH, 1965 (98), AQUARON, 1970 (10). Su proporción en el músculo esquelético, miocárdico y cerebro, ha sido valorada por HESS y col. 1934 (109), EBASHI y col. 1959 (60). MAGALHAES, 1970 (154).

Un problema que siempre se ha planteado es la determinación de los valores séricos normales de este enzima, cuyos límites son muy amplios. Desafortunadamente no existe unanimidad de criterios en dichos valores, aumentando el confusiónismo las diferentes técnicas empleadas. GRIFFITHS, 1963 (99), SAITO, 1967 (217), SCHAPIRA y col. 1967 (225), PENNING y col. 1974 (201).

En los hipotiroideos las publicaciones de GRAIG y ROSS, 1963 (97), GRIFFITHS, 1963 (99), GRAIG y SMITH, 1965 (98), GOLDING, 1971 (93), TANGHERONI, 1971 (248), encuentran aumentos de la C.P.K. en el 60 al 80 por 100 de los casos, con variaciones según las técnicas empleadas.

c) La Lacto-dehidrogenasa (L.D.H.), estudiada por GIOVANNUCCI, 1970 (89), ANGELINI, 1970 (8), TANGHERONI, 1971 (248), han encontrado evidentes elevaciones de L.D.H. en la mayor parte de los hipotiroideos en que la han estudiado.

Otros enzimas, también han sido investigados, tal como las Transaminasas. Su especificidad en el diagnóstico de la miopatía hipotiroidea, es muy escaso, SHAPOSNIK y col. 1970 (226). La Fosfofructoquinasa ha sido investigada en hipotiroideos por ANGELINI, 1970 (8), aunque su significación es muy poco valorable.

Para considerar en perspectiva las causas de la elevación de los enzimas musculares en el suero sanguíneo, hay que tener en cuenta, los siguientes hechos: a) Su concentración en el músculo. b) La velocidad y porcentaje de salida del enzima desde el músculo. c) La inactivación o desaparición en el suero. Así pues la concentración del enzima en el músculo, es el factor determinante de su nivel en sangre.

GARCIA BUNUEL, 1967 (80) demuestra para la L.D.H. y otros enzimas, que su actividad aumenta paralelamente al incremento del tejido conectivo en cualquier tipo de miopatía, hecho confirmado por GOLARZ y col. 1961 (91).

Las alteraciones en los enzimas en el propio músculo del hipotiroideo, han sido poco estudiadas. Así GIOVANNUCCI, 1970 (89), en un trabajo de revisión, no menciona ninguna determinación a este nivel y lo mismo sucede en los más re-

cientes trabajos de CHERTOW y col. 1974 (43), AFIFI y col. 1974 (3). En 1970 HURWITZ y col. (122) publican un caso de hipotiroidismo con disminución de la actividad de la maltasa ácida, pero no señalan variaciones en la A.L.D., C.P.K. y L.D.H.

A modo de apéndice, puesto que no se trata de estudios enzimáticos, incluimos en este capítulo estudios bioquímicos, relacionados con el músculo y que por supuesto no constituyen objetivo de nuestro trabajo. La creatina es un metabolito fundamental del músculo. En el adulto normal, la orina apenas contiene creatina, sin embargo, su derivado anhidro, la creatinina es excretado en cantidades relativamente constantes. En la infancia y concretamente en el recién nacido y pequeño lactante, existe una creatinuria fisiológica. Hay numerosas tablas que nos dan los valores de su excreción urinaria en situaciones normales y patológicas. En el niño normal, la creatina representa de un 10 al 30 por 100 del total, en el hipertiroideo del 25 al 65 por 100 y en el hipotiroideo, del 0 al 10 por 100, si bien estos valores presentan grandes diferencias de unos trabajos a otros. Por otra parte la valoración de este índice creatinuria/creatininuria es poco fiable; en parte hay que considerar la velocidad con que el enzima es eliminado de la sangre, en este sentido, se ha visto que la L.D.H. tiene el más bajo índice de aclaramiento.

La salida de los enzimas del músculo al suero sanguíneo, ha hecho centrar la atención sobre el papel de la membrana muscular. Esta función puede alterarse en circunstancias adversas, así ZIERLER, 1958 (272), demostró que la salida de A.L.D. aumentaba con el déficit de glucosa, anoxia y la acción de ciertos antimebolitos como el Dinítrofenol.

Es lógico pensar, que la salida de los enzimas musculares al suero sanguíneo de los hipotiroideos, es una consecuencia del déficit hormonal, según señalan GRAIG y SMITH, 1965 (98), NUTTAL, 1968 (185), GORI y col. 1970 (95), PENNINGTON, 1974 (201). La hipótesis de que la hormona tiroidea modificaría la velocidad de salida de la enzima al producir un aumento de la permeabilidad de la membrana, no ha sido confirmada. TATA, 1964 (250).

3.2 *Los enzimas en el músculo*, se han estudiado principalmente en casos de Distrofias musculares, DREYFUS y col. 1956 (54). Como hemos visto, los que a nosotros nos interesan son la A.L.D., C.P.K. y L.D.H. En distrofias musculares, se ha señalado un descenso de la actividad de la C.P.K., por VIGNOS y col. 1959 (259), KLEINE y col. 1967 (142).

HOOF y col. 1966 (115), KENDRICK-JONES y col. 1967 (135) encuentran que el patrón de modificaciones enzimáticas en el músculo distrófico, es similar al del feto. GOTO y col. 1969 (96), señala que durante el desarrollo del músculo humano, cambia el patrón de la C.P.K. La explicación de KENDRICK-JONES y PERRY 1965 (134), es que los constantes cambios se deben al variable turnover de los enzimas del músculo.

En resumen, la creatinuria es considerada como una alteración inespecífica y poco valorable en el estudio de la miopatía hipotiroidea. ZIERLER, 1949 (271), KISSEL y col. 1965 (139), WILKINS, 1965 (265), MILHORAT, 1966 (163).

Es conocida la excreción alterada de aminoácidos en diversas miopatías, pero no existen patrones conocidos de aminoaciduria en los hipotiroideos. HURLEY y WILLIAMS, 1955 (121), BANK y col. 1971 (16).

Todavía es muy pequeña la información que se ha obtenido en el estudio directo de los cambios bioquímicos que ocurren en el músculo, debido en gran parte a dificultades técnicas. Sin embargo, no cabe duda que las investigaciones en su composición química, contribuirían a un mejor conocimiento etiopatogénico de estas miopatías. Por desgracia, hasta el momento son escasos los estudios realizados en este sentido.

VIGNOS y col. 1959 (259), encuentran en ciertas distrofias musculares disminución de la miosina. También se han señalado alteraciones en su composición y propiedades, por FURUKAWA y PETER, 1971 (77 y 78).

Los estudios electroforéticos sobre las proteínas musculares de HUGHES, 1961 (119) y HERRERA, 1971 (108), son poco concluyentes. Igualmente los trabajos de HUGHES, 1961 (119), sobre los componentes lipídicos del músculo, aportan poco en este sentido. En conclusión, los estudios realizados hasta ahora son poco demostrativos y concretamente prácticamente nulos en la investigación de la miopatía hipotiroidea.

#### 4.—ESTUDIO HISTOLOGICO

Aunque en nuestro trabajo, sólo se ha estudiado la miopatía hipotiroidea con la microscopía convencional, es sin embargo obligado que en esta primera parte introductiva, hagamos algunas consideraciones sobre el músculo normal, la microscopía electrónica e incluso un apéndice sobre la histoquímica de las miopatías.

4.1 *En el músculo normal* vamos a considerar dos aspectos, en primer lugar las miofibrillas constituidas por proteínas contractiles, principalmente la miosina y actina, en segundo término el sarcoplasma acuoso (Fig. 4).

a) Las miofibrillas tienen la miosina y actina dispuesta en forma de filamentos, cuya situación alternante da su aspecto característico al músculo estriado, tanto con el microscopio óptico como el electrónico.

Con el microscopio óptico, a la luz polarizada se aprecian bandas claras anisotrópicas (bandas A), alternando con bandas oscuras isotrópicas (bandas I).

Al microscopio electrónico puede observarse un filamento grueso constituido por miosina, que se coloca paralelamente a todo lo largo de la banda A. En situación interdigital con estos filamentos, existen otros más finos que contienen actina, que también se sitúan paralelamente y en una sección transversa su distribución es hexagonal en relación con la miosina. Los filamentos finos de actina, constituyen principalmente la línea Z, que está situada en medio de la banda I. En la banda A existe una zona H (de HESSEN), formada exclusivamente por miosina. No es uniformemente densa, teniendo mayor densidad en el centro (línea M).

El tejido muscular comprendido entre dos líneas Z adyacentes, constituye un sarcómero. La fibrilla constituida por la repetición de varios sarcómeros, es la miofibrilla, miles de miofibrillas forman un músculo. Cada miofibrilla está separada por un espacio interfibrilar y envuelta por una membrana o sarcolema.

Según los trabajos de HUXLEY y col. entre los años 1953 a 1955 (123, 124, 125), la contracción se realiza mediante movimientos de deslizamiento de los filamentos de actina entre los de miosina, con el resultado de acortamiento del músculo. En un músculo estriado, los filamentos de miosina, no varían de longitud y por lo tanto, la banda A permanece constante, pero como los filamentos de actina se encogen el resultado final es un acortamiento de la banda I y de la zona H.

b) El sarcoplasma estudiado con el microscopio electrónico, muestra múltiples estructuras subcelulares tales como las mitocondrias, el retículo sarcoplásmico, el sistema tubular de transporte, granos de glucógeno, endomisio y perimisio.

Especial interés tiene el estudio de los núcleos, ya que la fibrilla muscular es multinucleada con distribución periférica subsarcolémica, esta disposición de los núcleos va a estar alterada en la miopatía hipotiroidea.

4.2 *El músculo del hipotiroideo*, lo vamos a estudiar con la microscopía óptica (M/O) y con microscopía electrónica (M/E).

a) En la microscopía óptica, las lesiones histológicas son muy variadas e inespecíficas. Como señala KISSEL y col. 1965 (139), las alteraciones no son patonómicas de la enfermedad, sin embargo desaparecen tras la terapéutica hormonal.

El más sobresaliente y frecuente hallazgo, es la desigualdad en el calibre de las fibras, que presentan grandes variaciones de tamaño, desde 17 a 200  $\mu$ . NICK, 1943 (180), WILSON y WALTON, 1959 (207), NICKEL, 1961 (181), FESSEL, 1968 (71), PEARCE y AZIZ, 1969 (194), ANGELINI, 1970 (8).

Lo más frecuente es que las fibras sean hipertróficas, pero se han señalado con cierta frecuencia fibras hipotróficas. GARCIN y col. 1947 (81), PICARD y

col. 1955 (202), ASTROM, 1961 (12), POINSO y col. 1961 (204).

Otra de las características de esta miopatía es el que las fibras adquieran un aspecto moniliforme o vermiforme, con fisuras como consecuencia de la contracción de las fibras circulares. NICKEL y col. 1961 (181), GORI y col. 1971 (95). La arquitectura se altera como consecuencia de la pérdida de la estriación habitual y degeneración del sarcoplasma, las miofibrillas tienen aspecto irregular, tortuoso y pseudofragmentado por modificación en el normal equilibrio de la estriación longitudinal y transversal. MOLLARET y SIWALD, 1939 (165), GORI y col. 1971 (95).

Las alteraciones de los núcleos son igualmente significativas. Se desplazan de su situación habitual, colocándose en posición periférica subsarcolémica, adoptando una forma en empalizada. Los nucleolos pueden ser prominentes y con vesiculaciones. NICKEL y col. 1961 (181), FESSEL y col. 1968 (71), NORRIS y PANNER, 1966 (183).

Sustancias anormales de depósito han sido señaladas por ASBOE-HANSEN y col. 1952 (11), NORRIS y PANNER, 1966 (183), ANGELINI y col. 1970 (8), GORI y col. 1971 (95). Son depósitos en el sarcoplasma de tipo mucoide o mucopolisacárido, con distintas afinidades tintoriales, determinando las típicas imágenes en media luna de ASBOE-HANSEN.

Junto a las alteraciones en las fibras, se asocian infiltraciones intersticiales de macrófagos, células redondas y fibrosis. NICKEL y col. 1961 (181), ASTROM y col. 1961 (12). Los cambios intersticiales, del endo y perimisio, edema, degeneración mucoide y fibrosis, pueden ser muy prominentes. GARCIN y col. 1936, (81), WILSON y col. 1959 (267), NORRIS y col. 1966 (183).

Al lado de miopatías hipotiroideas con marcadas alteraciones histopatológicas hay otros casos de miopatías clínicas y funcionales con mínimas o ninguna alteración histopatológica. PEARCE y col. 1969 (194), GOLDIN, 1971 (93).

El cuadro histopatológico del niño es superponible al de los adultos, incluso en el sentido de miopatías clínicamente muy intensas con escasas alteraciones histopatológicas. Así se han descrito casos de K.D.S. con histología normal. CROSS y col. 1968 (40).

Pasamos ahora a señalar brevemente algunas de las aportaciones casuísticas. DARRE y col. 1939 (44), PONCHER y col. 1934 (205), describieron por entonces las alteraciones en el calibre de las fibras, como el hecho más llamativo. LA-FUSCO y col. 1967 (144), en cuatro pacientes con forma hipertrófica, destacan el aumento y desigualdad de las fibras. GILLI y col. 1968 (87), publican un caso con semejantes alteraciones.

HEUYER y col. 1950 (112) publican un caso con aumento del tejido intersticial. NAJJAR y NACHMAN, 1965 (175), encuentran degeneración fibrilar y fibrillas anulares.

GIOVANNUCCI y col. 1970 (89) en tres niños con K.D.S. y alteraciones enzimáticas evidentes, encuentran con el M/O depósito de sustancias PAS positivas en el sarcoplasma, aumento del tejido conectivo interfibrilar y degeneración de las miofibrillas.

SPIRO y col. 1970 (240) publican dos casos, uno sin alteración muscular clínica ni histológica y el otro con síndrome de K.D.S. que presentaba al M/O toda la gama de lesiones descritas anteriormente.

GORI y col. 1971 (95) publican tres casos de miopatía hipotiroidea en su forma hipotónica-atrónica, encontrando diferencias de tamaño de las fibras, depósitos sarcoplásmicos de material amorfo, desplazamiento periférico de los núcleos y alteraciones descritas anteriormente en las miofibrillas, todo ello demuestra que las alteraciones histopatológicas, son independientes de la forma clínica de la miopatía hipotiroidea.

BAI y col. 1971 (15), RAJU y col. 1972 (207) describen varios casos de K.D.S. con alteraciones similares a las anteriores. Únicamente destaca en el caso de RAJU una aumentada fagocitosis.

AFIFI y col. 1974 (3) comunican diez niños hipotiroideos 7 de ellos con síndrome de K.D.S. y 3 que no presentaban ninguna manifestación clínica de miopatía. De estos 10 casos, 9 niños tenían alteraciones histopatológicas, esto es 2 de los que no presentaban miopatía clínica.

En la tabla I, se resumen algunos de los casos de síndrome de K.D.S., publicados con estudio histopatológico mediante M/O. Se señala únicamente el elemento más relevante de dicho estudio.

b) En la microscopía electrónica, debemos señalar con MAIR y TOME, 1972 (155), HUDGSON y MASTAGLIA, 1974 (118) que desde el punto de vista estructural, las fibrillas musculares responden de un modo muy uniforme ante las más diversas enfermedades. Las opiniones entre otros de GORI y col. 1971 (95) con motivo del estudio de 3 niños hipotiroideos, confirman lo dicho anteriormente.

Las principales alteraciones descritas se refieren a las miofibrillas, sarcoplasma, mitocondrias, núcleo, espacio endomisial y intermiofibrilar.

Las alteraciones de las miofibrillas son variables desde la desaparición completa de algunas hasta modificaciones mínimas. Las líneas Z pueden estar disgrega-

das, fragmentadas y desorganizadas. Esto da lugar a la reducción del material contráctil y del volumen de las fibras. PELLEGRINO y FRANZINI, 1963 (197), GORI y col. 1971 (95), GODET-GUILLAIN 1969 (90). En algunos casos no se han encontrado alteraciones tal como los publicados por ASTROM y col. 1961 (12), NORRIS y TANNER, 1966 (183).

En el sarcoplasma puede haber proliferación de los tubos T, tanto en las zonas Z como en las periféricas. Dado que el sistema retículo-endoplásmico y los tubos T, tienen un importante papel en la síntesis del glucógeno, su alteración explicaría la presencia de depósitos en algunos casos. MARGRETH y col. 1969 (158), HURWITZ y col. 1970 (122).

Las mitocondrias están alteradas en su tamaño y estructuras. Hay aumento de lisosomas, inclusiones cristalinas y vacuolas. ANGELINI y col. 1970 (8). Las alteraciones mitocondriales sugieren un desorden del metabolismo oxidativo. NORRIS y PANNER, 1966 (183), ENGEL, 1966 (64), HUDGSON y PEARCE, 1969 (117). En músculos de ratas tiroidectomizadas, también se han descrito alteraciones mitocondriales por GUSTAFSSON y col. 1965 (101).

Los núcleos además de las ya citadas variaciones en su posición, presentan alteraciones estructurales en forma de invaginaciones y modificaciones en la densidad de la cromatina. GORI, 1971 (95), ANGELINI y col. 1970 (8), SPIRO y col. 1970 (240). Alteraciones semejantes han sido descritas en miopatías tireotóxicas y otras atrofas musculares. PELLEGRINO y FRANZINI, 1963 (197), ENGEL y col. 1966 (64).

El espacio endomisial puede estar aumentado o disminuido según que las fibras musculares sean hipertróficas o hipotróficas. SPIRO, 1970 (240), GORI, 1971 (95), describen un aumento de células satélites cuyos bordes se imbrican con las fibras musculares, perdiéndose sus límites. Estas células también han sido descritas en la miopatía tireotóxica por NORRIS y PANNER, 1966 (183).

Signos de denervación segmentaria, aunque de modo excepcional, han sido señalados por PEARCE y AZIZ, 1969 (194), ASTROM, 1961 (12), GORI, 1971 (95).

4.3 *Apéndice histoquímico*, aunque como ya señalamos anteriormente la histoquímica no es objetivo de esta tesis, creemos necesario señalar algunos de los aspectos más recientes que esta investigación tiene y va a tener en el futuro en el estudio de la miopatía hipotiroidea, porque va a permitir demostrar alteraciones musculares que no podrían detectarse con las técnicas histológicas anteriormente señaladas, porque va a poner de manifiesto déficit enzimáticos y sustancias de depósito.

El número de enzimas demostrado hasta 1962, según PEARSE (195) era de



cincuenta. Este mismo autor señala más de 70 en 1972 (196). De ellas sólo algunas tienen interés para el estudio del metabolismo de la fibra muscular. Los sistemas enzimáticos que nos interesan en orden a la función e histoquímica de las fibras musculares son principalmente las oxidasas y fosforilasas. TAKEUCHI, 1958 (245), DUBOWITZ y PEARSE 1960, 1961 y 1973 (55, 56 y 57) diferenciaron claramente dos tipos de fibras musculares con diferente fuente de energía y función. Unas fibras ricas en oxidasas y otras ricas en fosforilasas. Las primeras son las fibras rojas o tipo I, las segundas son las fibras blancas, pálidas o fibras tipo II.

Otras enzimas, tales como la uridindifosfato-glucuroniltransferasa y ciertas enzimas ramificantes han sido estudiadas también por TAKEUCHI, 1958 (245), TAKEUCHI y GLENNER, 1960 (246). Las enzimas oxidativas han sido estudiadas sucesivamente por RUTENBURG y col. 1950 (215), SELIGMAN y col. 1951 (230), HESS y PEARSE, 1958 (110), DUBOWITZ y PEARSE en 1960 y 1961 (55, 56), GAUTIER y PADICULA, 1966 (83).

Existe muy poca información sobre la distribución del glucógeno en las diferentes fibras del músculo normal. BECKETT y BOURNE, 1958 (20) han visto que en el músculo humano pasadas 12 a 48 horas, el glucógeno se metaboliza. Parece, sin embargo, que las fibras tipo II, tienen más concentración en glucógeno que las de tipo I. DUBOWITZ, 1974 (58) ha señalado la existencia de fibras intermedias.

DUBOWITZ y PEARSE, 1960 (55) y ENGEL, 1962 (63) señalan las diferentes intensidades de las reacciones enzimáticas en las fibras tipo I y II.

<i>Reacciones enzimáticas</i>	<i>Tipo I</i>	<i>Tipo II</i>
NADH <sub>2</sub> -TR	Fuerte	Débil
Fosforilasa	Débil	Fuerte
ATPasa	Débil	Fuerte

En la fig. 5, se ve el aspecto histoquímico del músculo en relación con su contenido en fosforilasa, ATPasa y amilasa.

En los hipotiroideos, los estudios histoquímicos han sido escasos y no se encuentran ningún patrón peculiar o específico.

ASBOE-HANSEN y col. 1952 (11) demostraron depósitos de mucopolisacáridos subsarcolémicos en hipertiroideos; posteriormente estos depósitos fueron descritos en hipotiroideos por NORRIS y PANNEK 1966 (183), ENGEL, 1966 (65). Se postula que ello se debe a una alteración del metabolismo oxidativo en base de las lesiones frecuentemente encontradas en las mitocondrias y cuyas relaciones son bien conocidas. ENGEL y GOMEZ 1970 (66), SPIRO y col. 1970 (240),

confirman en dos pacientes esta suposición. La actividad fosforilásica la han encontrado disminuida en estos enfermos, ANGELINI y col. 1970 (8).

PEARCE y AZIZ, 1969 (194), NOLTE y col. 1972 (182), han realizado estudios clínico-experimentales comparando diversas actividades enzimáticas en hiper e hipotiroideos, pero en sus trabajos no se llega a conclusiones definitivas.

En algunos casos a pesar de existir una miopatía hipotiroidea, clínica, bioquímica e histopatológica, los estudios histoquímicos no han evidenciado ninguna alteración valorable.

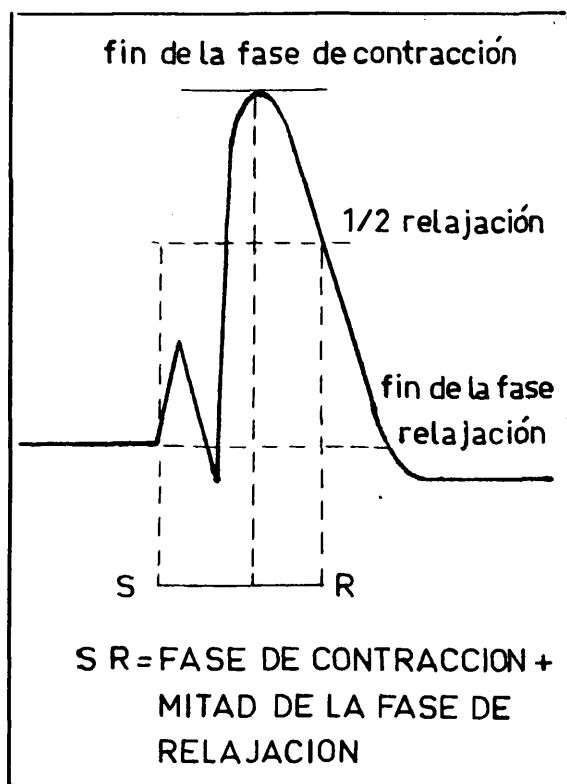


Fig.1 - Reflexograma aquileo.  
Esquema

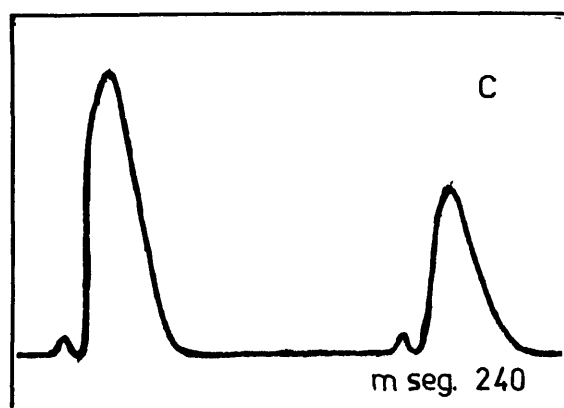
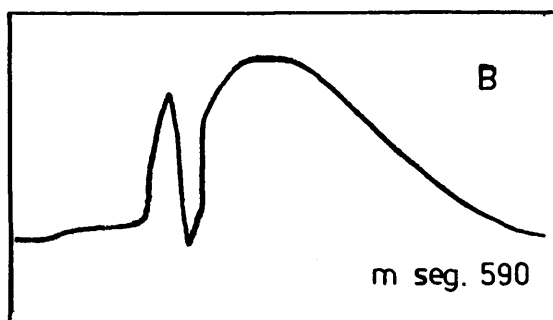
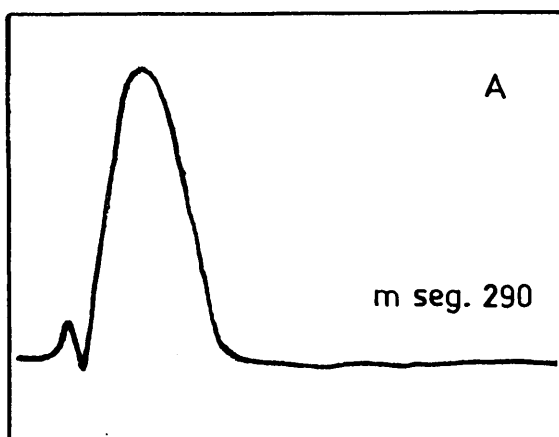


Fig. 2 - A : Reflexograma normal  
B : Reflexograma hipotiroideo  
C : Reflexograma hipetiroideo

**Fig. 3**

**EL E. M. G. EN MIXEDEMA**  
**GRAFICAS DE POTENCIALES MUSCULARES**

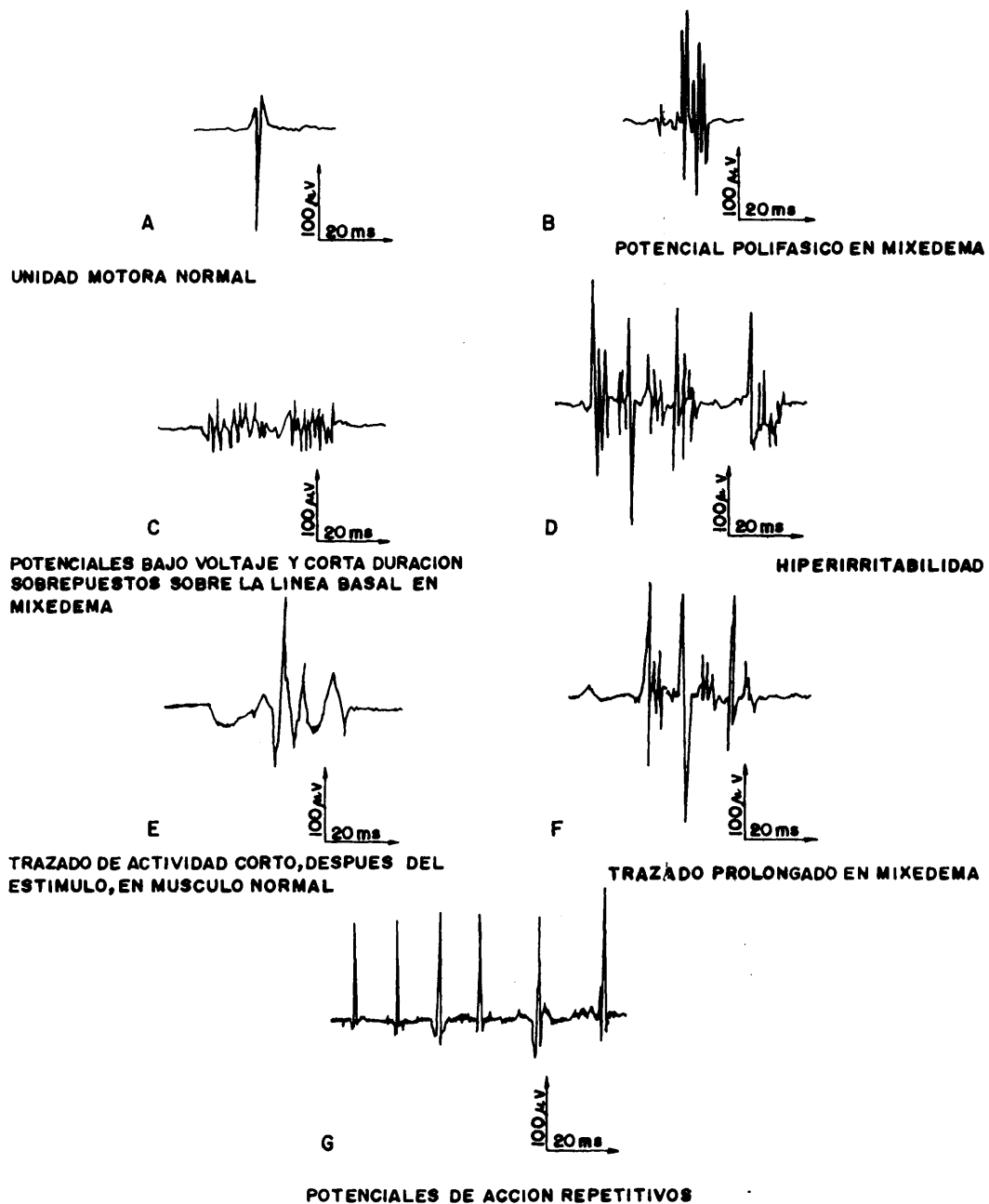


Fig: 4 a. Representación esquemática del músculo estriado, mostrando la relación de 2 miofibrillas con el sarcolema (S), retículo sarcoplasmico (R), y mitocondrias (M). Modificado de Adams (2)

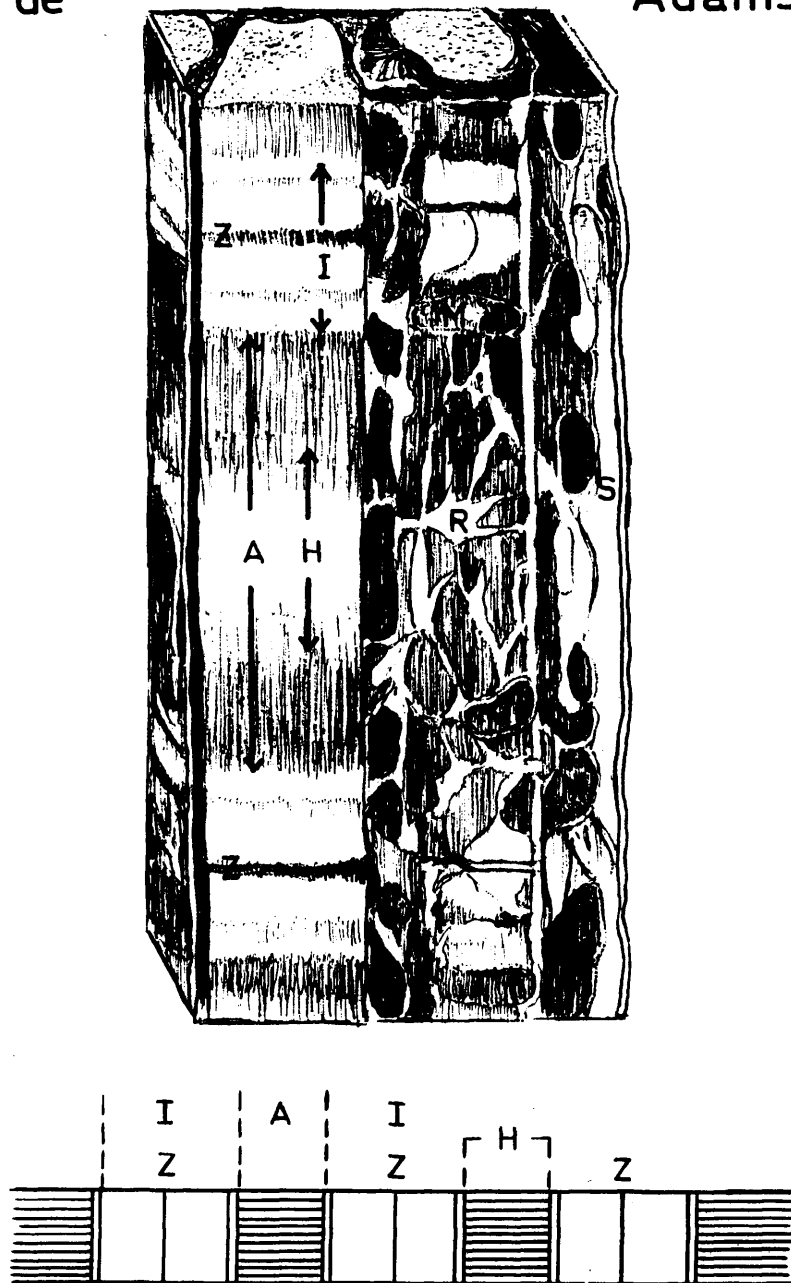


Fig: 4 b. Diagrama de las estriaciones de un músculo en reposo

**TABLA I**

**RESUMEN DE LA M/O DE LOS SINDROMES DE K.D.S. PUBLICADOS (\*)**

<b>Lesiones</b>	<b>Referencia</b>
Ninguna	Poncher, 1932. Annamalai, 1970. Spiro, 1970.
Necrosis	Najjar, 1965. Bai, 1971; Raju, 1971. Afifi, 1974.
Fagocitosis	Raju, 1971. Najjar, 1965.
Fibrosis	Henryer, 1950. Giovannucci, 1970.
Depósitos lípidos	Langhans, 1897
Hipertrofia fibrosa muscular	Gilli, 1968; Purchit, 1969, Spiro, 1970; Raju, 1971, Afifi, 1974.
Atrofia fibrosa muscular	Darre, 1939. Spiro, 1970. Gori, 1971.
Desplazamiento nuclear	Spiro, 1970.
Semilunas subsarcolémicas	Spiro, 1970. Giovannucci, 1970.

*(\*) Total casos revisados = 25.*

a)  
Fosforilasa  
Fosforilasa - Pas 160X

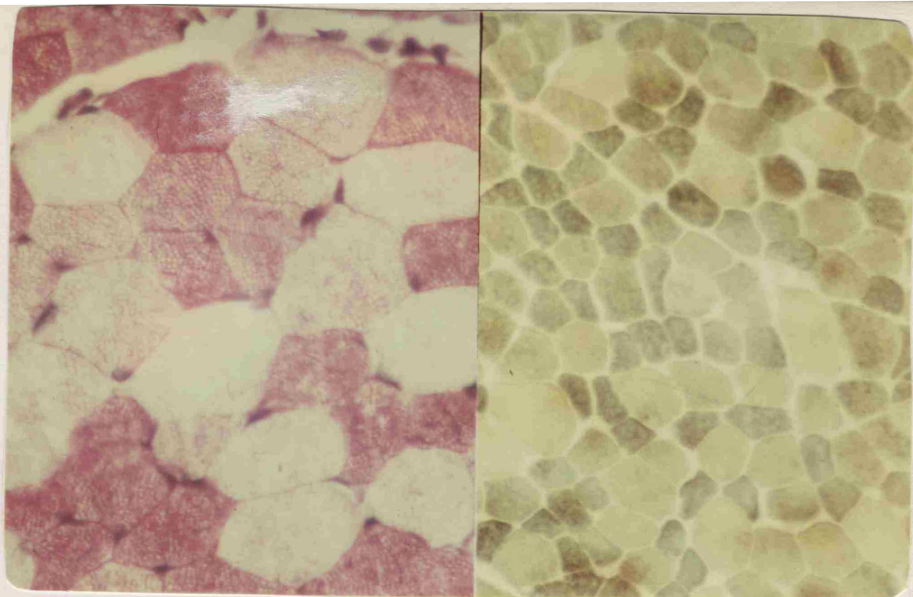
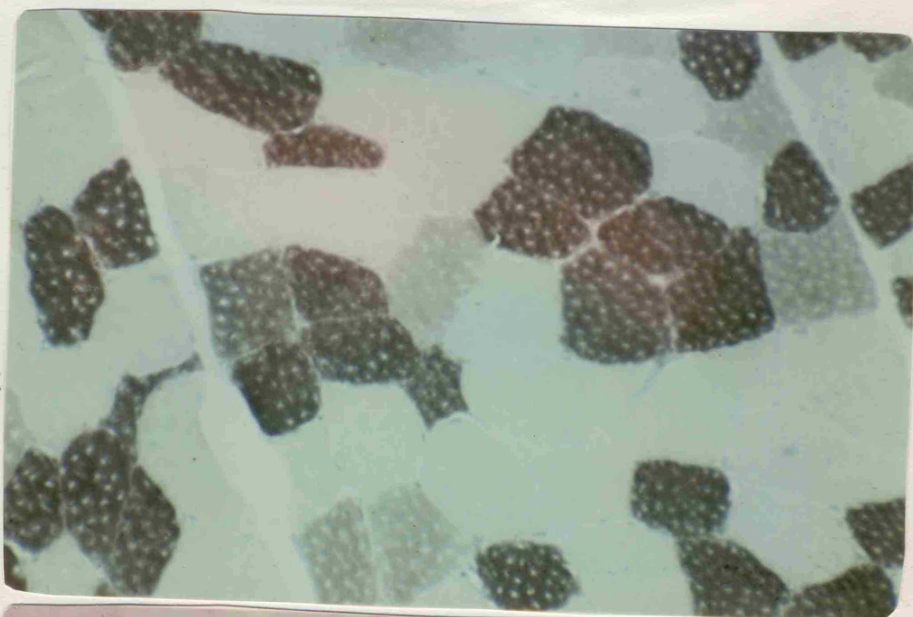


Fig. 5  
HISTOQUIMIA

b)  
Atepasa  
ATPasa invertida 160X



c)  
Amilasa  
Am-PAS, 160X



*III*

**MIOPATIA HIPOTIROIDEA EXPERIMENTAL**



### III. MIOPATIA HIPOTIROIDEA EXPERIMENTAL

En la rata tiroidectomizada la actividad espontánea y la resistencia a la fatiga están disminuidas, lo que se atribuyó en un principio al sistema nervioso central, ya que la administración de dinitrofenol no la corrige, pero sí las anfetaminas. PASSONAT y FONTAINE, 1951 y 1954 (192, 193), HALL y LINDSAY, 1938 (104), MUSAJO, 1958 (173). Sin embargo, estimulando el músculo gastrone-mio, SCHWARTH, 1956 (228, 229), ha visto que la fatigabilidad era muy rápida y no desaparecía con las anfetaminas, lo que apoya su origen muscular.

HOFFMAN, 1953 (114), OPPENHEIMER y col. 1964 (186), INGOL, 1956 (128), trabajando en ratas y conejos, han demostrado que tras la tiroidectomía, los tiempos de contracción y relajación del músculo están alargados. En el gastone-mio tras la sección del nervio, la regeneración muscular es muy lenta después de la reinervación. Por otra parte, en el E.M.G. se recogen descargas miotónicas.

En conejos se ha visto una miopatía progresiva después de 4 a 8 semanas de la tiroidectomía. Las lesiones histológicas encontradas eran de infiltración lipídica intersticial, alteración del tamaño de las fibras y en la distribución de los nucleos. LAMBERT y SAIRE, 1955 (146). Las alteraciones histológicas y eléctricas desaparecían tras la administración de triyodotironina. ASTROM, 1961 (12), HOCH, 1962 (113), TATA, 1964 (250).

Alteraciones enzimáticas musculares experimentales han sido señaladas por DREYFUS y col. 1956 (54), NACHMIAS y PADIKULA, 1958 (174).

Interés especial tienen los cambios estructurales de las mitocondrias, demostrados experimentalmente, tanto en animales tireotóxicos como tiroidectomizados. PELLEGRINO y col. 1963 (197), GORI y col. 1971 (95). GUSTAFSSON y col. 1965 (101).

Por otra parte, DEN HARTOG y col. 1968 (49) en conejos tiroidectomiza-dos encuentran alteraciones histológicas consistentes en pérdida de la diferencia-ción normal entre las fibras tipo I y II. Estas lesiones también aparecen en algu-nas distrofias musculares, pero con la diferencia de que en este caso el tratamiento con Tiroxina no ejerce ningún efecto.

Como resumen de todo lo anteriormente expuesto, podemos decir que la insuficiencia tiroidea experimental determina de una forma constante lesiones musculares que desde el punto de vista histológico, reproducen aquéllas que se

presentan en la miopatía hipotiroidea humana. Hemos de añadir que al igual que en ésta las alteraciones son variadas y poco específicas.

Ciertamente los estudios experimentales de la miopatía hipotiroidea, son escasos y sus aportaciones han sido casi exclusivamente a nivel histopatológico.

*IV*

**PATOGENIA DE LA MIOPATIA HIPOTIROIDEA**

#### IV. PATOGENIA DE LA MIOPATIA HIPOTIROIDEA

El mecanismo patogénico exacto de la miopatía hipotiroidea, no se conoce en el momento actual. El factor determinante es sin duda alguna el déficit de Tiroxina, pero hay que tomar en consideración algunos hechos que influyen secundariamente en ella.

##### 1.—FACTOR PRINCIPAL.—DEFICIT DE TIROXINA

El déficit de la hormona tiroidea podría actuar de una manera más o menos directa a los siguientes niveles: Sobre las constantes físicas del músculo; el metabolismo hidroelectrolítico; el metabolismo energético y las estructuras subcelulares que lo condicionan.

1.1 *Las constantes físicas* del músculo, en lo que se refiere a las modificaciones que la viscosidad y temperatura muscular pueden ejercer sobre la contracción, apenas han sido estudiadas. HOFFMAN, 1953 (114) demostró que en la fibra muscular aislada la duración de la contracción es independiente de la temperatura. LAMBERT y col. 1951 (145) hicieron la misma afirmación en lo que respecta al E.A.G.

GOLD y col. 1968 (92) han demostrado experimentalmente, como se alteran las propiedades intrínsecas de la contractibilidad muscular en relación con la función tiroidea. TARENTINO y col. 1966 (249) señalan sus relaciones con el metabolismo del glucógeno.

1.2 *En el metabolismo hidroelectrolítico*, nos interesa especialmente la acción de la hormona tiroidea y de los distintos iones en la función neuromuscular. Nos referiremos principalmente al sodio, potasio, calcio, magnesio y fosfatos.

a) El sodio, junto con el potasio contribuyen a mantener la normal polarización de la membrana celular. En el déficit de Tiroxina, se ha demostrado un aumento del Na total y del volumen del espacio extracelular, mientras que la natriemia y la volemia están bajas. AIKAWA, 1941 (4), MUNRO, 1958 (171), SANDERS, 1962 (218).

b) El potasio tiene un papel de cofactor con la C.P.K. e influye, como hemos señalado, en la polarización de la membrana. En el hipotiroidismo la potase-

mia es normal. AIKAWA, 1941 (4). La determinación del K intracelular es poco valorable así como su papel en la miopatía hipotiroidea.

c) El calcio iónico tiene como es bien sabido un papel fundamental en la contracción neuromuscular. Por otra parte son conocidas las alteraciones de la calcemia en los hipotiroideos; sin embargo, la influencia de este ión, en el síndrome miotiroideo, está poco aclarada.

d) Algo semejante puede decirse respecto al magnesio, aunque se ha señalado en los hipotiroideos la disminución de su fracción ligada a las proteínas. SOFFER y col. 1954 (239).

e) Los fosfatos tienen una acción sinérgica con la Tiroxina e inhiben la actividad ATPasica de la actomiosina. No obstante al igual que hemos señalado anteriormente su papel en la patogenia de la miopatía hipotiroidea, no está establecido.

1.3 *El metabolismo energético muscular*, no es más que un aspecto parcial del efecto de la Tiroxina sobre el metabolismo general. Clínica y experimentalmente, se ha demostrado que para un trabajo muscular semejante los hipotiroideos consumen una menor cantidad de oxígeno que los individuos normales, KISSEL y col. 1965 (139) resumen la acción de la hormona tiroidea sobre el metabolismo energético en los siguientes puntos:

- Inhibición de las deshidrogenasas.
- Modificación en los transportadores de electrones.
- Estimulación de la ATPasa.
- Desacoplamiento de la fosforilización oxidativa.
- Alteración de las estructuras mitocondriales, planta metabólica que conduce a la elaboración de enlaces fosfáticos de alto potencial energético.

La constancia de los cambios mitocondriales, tanto ultraestructurales como enzimáticos, se relacionan con el déficit hormonal. ENGEL, 1966 (64), NORRIS y PANNER, 1966 (183), HUDGSON y PEARCE, 1969 (117). No obstante resulta difícil atribuir exclusivamente a la alteración mitocondrial la causa primera del proceso. FANBURG y col. 1968 (70) insisten sobre la importancia de las alteraciones a nivel del retículo sarcoplásmico.

No está demostrada de una manera clara la relación entre la hormona tiroidea y las funciones de las estructuras subcelulares. Así NUTTAL, 1968 (185) dice

de una forma general que “el efecto de la tiroxina se realiza sobre las funciones anabólicas y catabólicas celulares”.

## 2.—FACTORES SECUNDARIOS

Es difícil valorar y diferenciar el papel directo de la hormona tiroidea con la posible influencia indirecta de otras hormonas y de las alteraciones en la circulación sanguínea, que pueden presentar estos pacientes.

2.1 *Factores endocrinos* diversos, hipotálamo hipofisarios y de las hormonas suprarrenales y sexuales, han sido implicados en este problema.

a) El eje hipotalamohipofisario actuaría en el sentido bien conocido de su influencia en las reservas y secreción de hormona tiroidea. VAN WIK y col. 1960 (258), CORTIN y col. 1972 (39), HOPWOOD, 1974 (116).

b) La relación de la Tiroxina sobre la secreción suprarrenal, ha sido señalada, tanto en el hiper como en el hipotiroidismo, en los que se modifica la excreción urinaria de 17 hidroxycorticoides y cetoesteroides, hormonas que a su vez como es bien conocido modifican el metabolismo iónico y energético. Existe un antagonismo periférico entre tiroxina y cortisol, aunque no está demostrada su influencia en la miopatía hipotiroidea.

c) Las hormonas sexuales influyen en la masa muscular. En el hipotiroidismo se han descrito casos con disminución de los esteroides urinarios. ENGSTROM, 1944 (67), FRANKS y col. 1963 (75), DE LABALSE y col. 1962 (48). Por otro lado ha sido demostrado experimentalmente por DICKENS, 1965 (53) un antagonismo entre estrógenos y tiroxina.

2.2 *La circulación y aporte sanguíneo* tienen un papel en la afectación muscular, que ha de ser considerado; las modificaciones circulatorias como consecuencia del déficit de Tiroxina, deben ser tenidas de algún modo en cuenta en la miopatía hipotiroidea, BRUNS, 1961 (30).

2.3 *Otros factores secundarios*, como la predisposición hereditaria familiar, los problemas nutricionales y los constitucionales, el “terreno” de los franceses se han incriminado en el problema, tal vez con poca justificación.

Recordemos una vez más que la patogenia de la miopatía hipotiroidea no está aclarada y que por el momento constituye un capítulo abierto. Es necesario también recordar que a pesar de todo las alteraciones musculares del hipotiroideo ceden con la terapéutica específica. HAYEK y col. 1973 (107).

*SEGUNDA PARTE*

**APORTACION PERSONAL**

**V. – OBJETIVO.**

**VI. – HIPOTESIS DE TRABAJO.**

**VII. – MATERIAL**

**VIII. – METODO**

1. – Examen clínico muscular
2. – Estudio bioeléctrico
3. – Estudio enzimático
4. – Estudio histopatológico
5. – Metodica terapéutica

**IX. – RESULTADOS**

1. – Clínicos
2. – Bioeléctricos
3. – Enzimáticos
4. – Histopatológicos
5. – Evolución post-tratamiento

**X. – DISCUSION DE LOS RESULTADOS**

1. – Clínicos
2. – Bioeléctricos
3. – Enzimáticos
4. – Histopatológicos
5. – Evolución post-tratamiento

**XI. – CONCLUSIONES**

**XII. – BIBLIOGRAFIA**



## V. OBJETIVO

El objetivo de esta tesis es el llamar la atención sobre la miopatía hipotiroidea , a la que creemos no se le ha prestado la debida atención, tanto en los niños como en los adultos. Así vemos que tratados tan clásicos, tan conocidos y manejados como los de WILKINS, 1965 (265), WILLIAMS, 1974 (266) apenas la mencionan. Como puede verse en los capítulos precedentes, si bien hay bastantes publicaciones sobre el tema, es claro que prácticamente ninguno hace un estudio completo de la miopatía hipotiroidea en su cuádruple aspecto, clínico, eléctrico, enzimático e histopatológico, por las siguientes razones:

a) Las publicaciones que analizan todos los aspectos señalados, se refieren a series casuísticas muy cortas.

b) Hay casuísticas más numerosas, pero que abordan solamente alguno de los parámetros de las miopatías.

c) En la mayor parte de los trabajos consultados, hemos visto que los pacientes eran previamente seleccionados entre aquéllos que ya tenían alguna manifestación clínica, lo que obviamente trae como consecuencia que las formas subclínicas no se descubran y hace muy difícil calcular la incidencia real de las alteraciones musculares de los hipotiroideos.

Las razones anteriormente expuestas, nos decidieron hace ya 4 años a un estudio sistemático de la miopatía hipotiroidea, en los niños que acudían a nuestro servicio analizando conjuntamente los siguientes parámetros:

1.—Clínicos.

2.—Eléctricos.

2.1.—Electroaquileograma.

2.2.—Electromiograma.

3.—Enzimáticos.

3.1.—Enzimas séricos.

3.2.—Enzimas en músculo.

4.—Histopatología convencional.

Hemos de reconocer que en estos últimos años las investigaciones histoquímicas y con microscopía electrónica, han alcanzado una gran preponderancia. Pero cuando nos planteamos esta investigación, no disponíamos de la posibilidad de hacer dichas investigaciones. Como en el momento actual ya disponemos de estos medios, esperamos seguir profundizando en el tema en el futuro.

## **VI. HIPOTESIS DE TRABAJO**

Estudiamos la miopatía hipotiroidea en base de los cuatro parámetros enunciados: clínico, bioeléctrico, enzimático e histopatología convencional, tratando de analizar los siguientes puntos:

1.—Importancia de los cuatro parámetros en orden al diagnóstico precoz y al juicio de la evolución terapéutica:

- a) El de más fácil determinación y aplicación clínica.
- b) El más frecuentemente alterado porcentualmente en orden al diagnóstico precoz y el que más pronto se normaliza con el tratamiento.
- c) El más fiable y útil para juzgar de la miopatía hipotiroidea.

2.—Correlación entre los parámetros enunciados en orden a:

- a) Forma etiológica del hipotiroidismo.
- b) Grado de insuficiencia hipotiroidea en base de los estudios realizados al respecto (PBI, captación, test de Hamolsky).
- c) Correlación y comparación entre los parámetros objetos de estudio, clínico, bioeléctrico, enzimático, histopatológico.
- d) Correlación con el tiempo de duración de la miopatía hipotiroidea tras el tratamiento hormonal específico.

*VII*

**MATERIAL**

## VII. MATERIAL

Se han estudiado 30 niños hipotiroideos cuyas edades estaban comprendidas entre los 3 meses y 12 años. Tanto las edades como el sexo vienen especificadas en la tabla II. El diagnóstico de hipotiroidismo se fundamentó en las siguientes investigaciones:

a) PBI por el método colorimétrico de BARKER, 1948 (17), BARKER y col. 1951 (18). Sus valores normales por esta técnica oscilan entre 4 y 8 ng/100 ml.

b) Captación tiroidea con  $I_{131}$ . Se administraron de 10 a 20 Ci orales, excepto en los niños mayores de 10 años, a los que se administró una dosis de 30 Ci. Se midió la captación a las 3, 6, 24 y 48 horas. Normalmente la captación aumenta progresivamente alcanzando su máximo entre las 24 y 48 horas. Sus valores se expresan en el porcentaje a las citadas horas. A las 48 horas se midió el contenido de  $PBI_{131}$ . El valor medio normal de captación es de 43 con valores extremos de 30 a 55.

c) La gammagrafía se realizó a las 24 horas de dar la dosis trazadora y al igual que las anteriores pruebas fue realizada en todos los niños.

d) El test de HAMOLSKY y col. 1957 y 1959 (105 y 106) en combinación con la valoración del PBI permite hacer una valoración de la Tiroxina libre. OSORIO y col. 1962 (188). Se realizó la determinación por duplicado, el valor consiguado es la media de dos determinaciones.

e) Estimulación con T.S.H., mediante la administración de 10 un. intramusculares durante 3 días consecutivos.

f) Test del perclorato, se realizó mediante la administración oral de 10 ml/kg. o 250 ml/m<sup>2</sup>; tras las dosis de  $I_{131}$  se realizaron las mediciones según las técnicas conocidas. En una glándula normal se libera menos del 5 por 100, LELONG y col. 1956 (150), STAMBURY y col. 1950 (242). Un descenso superior al 10 por 100 debe ser considerado como patológico; BASCHIERI y col. 1963 (19). Sin embargo, en algunos casos el descenso entre la primera y segunda hora, puede llegar al 50 por 100.

g) El patrón de desarrollo se determinó para la talla según el P<sub>50</sub> de las tablas de Stuart y Stevenson, referidos por NELSON, 1969 (178) y WETZEL, 1964 (264). La edad ósea según GREULICH y PYLE, 1959 (100). La edad de desarrollo men-

tal, fue valorada mediante los test de GESSEL y AMATRUDA, 1974 (86), TERMAN y MERRIL, 1964 (251).

Las investigaciones diagnósticas que acabamos de señalar, nos permitieron seleccionar nuestro material de los 30 casos de hipotiroidismo en los siguientes grupos etiológicos; que expresamos a continuación:

Atireosis .....	18 casos
Distopías tiroideas .....	6 casos
Trastornos de la hormonogenesis .....	5 casos
Hipotiroidismo hipofisario .....	1 caso

En la mayor parte del material, el estudio inicial se hizo previamente a todo tratamiento. En los casos que ya estaban en tratamiento, se estableció una suspensión de éste, según las normas establecidas. Sin embargo hay que especificar las situaciones peculiares de los siguientes casos:

— Caso 9.—Comenzó el tratamiento a los 2 años, de forma irregular y discontinua, fue suspendido por decisión familiar un año antes de acudir a nuestra consulta.

— Caso 11.— Comenzó el tratamiento a los 3 meses, fue incorrecto y lo suspendió a 7 meses antes de comenzar el estudio.

— Caso 16.— Fecha aproximada de comienzo del tratamiento a los 4 meses, discontinuo y prácticamente abandonado en los últimos 6 meses.

— Caso 22.— Fecha de comienzo de la terapéutica a los 2 años, igualmente irregular, suspendido 2 años antes del ingreso en la Clínica.

Hemos de añadir que aparte de los 30 pacientes estudiados, hemos utilizado como material 10 niños sanos de 1 a 9 años, que nos han servido de testigos en algunos aspectos de la metódica. Fueron elegidos entre los ingresados en el Servicio de Cirugía Plástica, con motivo de operaciones banales, que tenían normalidad clínica y patrón de desarrollo normal. En ellos se practicó un estudio eléctrico y determinación de enzimas séricos. Aprovechando la intervención quirúrgica se hizo un estudio histopatológico y de los enzimas musculares. La biopsia se practicó aprovechando el acto quirúrgico programado para el cual, habían sido ingresados.

TABLA II  
DIAGNOSTICOS: DATOS CLINICOS, ISOTOPICOS

Caso N°	Sexo	Edad (años)	Talla (cm)	Retraso talla %	Edad (ósea)	P.B.I. (%)	Captación tiroidea I 131 %	Gammag. tiroidea (activ.)	Test Hamolsky %	Estimulación T.S.H.	Diagnóstico
1 (CPG)	H	1-7/12	70	-13	12 m.	1	6 h 15 % 24 h 12 % 48 h 10 %	Escasa	6,53	Negativa	Atireosis
2 (YFG)	H	4-6/12	77,5	-25	2 a.	-	6 h 0 % 24 h 14 % 48 h 10 %	Escasa	5	Negativa	Atireosis
3 (CCS)	H	8/12	56	-14	R.N.	0,37	6 h 18 % 24 h 9 % 48 h -	Nula	6,41	Negativa	Atireosis
4 (TMS)	H	4/12	59	0	R.N.	0,26	6 h 18 % 24 h 9,1 % 48 h 7,5 %	Escasa	5	Negativa	Atireosis
5 (ISF)	H	1-1/12	63	- 5	R.N.	3	6 h 21 % 24 h 10 % 48 h 16	Nula	6,53	Negativa	Atireosis
6 (JAM)	V	4-5/12	93,5	-13	2 a.	3,6	6 h 10 % 24 h 10 % 48 h 9 %	Escasa	13,56	Negativa	Atireosis
7 (JMM)	H	2	67	-20	1 a.	-	6 h 9 % 24 h 5 % 48 h 2,5 %	Escasa	9,2	Negativa	Atireosis
8 (JCM)	V	7/12	60	- 9	R.N.	2	6 h 9 % 24 h 9,7 % 48 h 3,7 %	Escasa	3,88	Negativa	Atireosis
9 (FRA)	V	13	134,5	- 9	8 a.	3,2	6 h 10 % 24 h 10 % 48 h 9 %	Escasa	11,60	Negativa	Atireosis
10 (SMA)	H	1-2/12	68	-12	8 m.	2	6 h 13,8 % 24 h 3,6 % 48 h 3,2 %	Nula	9,20	Negativa	Atireosis
11 (PCV)	H	8-3/12	101	-12	3 a.	0,40	6 h 6,4 % 24 h 0,1 %	Nula	6,70	Negativa	Atireosis
12 (CNC)	V	5/12	56,5	No	R.N.	2,60	6 h 10 % 24 h 5,2 % 48 h 2,6 %	Nula	5	Negativa	Atireosis
13 (AMB)	H	1-3/12	68	-14	6 m.	3,20	6 h 20,4 % 24 h 10,3 % 48 h 5,11 %	Escasa	7	Negativa	Atireosis
14 (JGC)	V	4/12	61	- 3	R.N.	0,03	-	Nula	6,47	Negativa	Atireosis
15 (FAB)	H	1-5/12	75,5	- 7	9 m.	0,5	6 h 5 % 24 h 10 % 48 h 5 %	Nula	8,4	Negativa	Atireosis
16 (PGM)	V	5-10/12	109	- 6	5 a.	0	6 h 4,6 % 24 h 2,7 % 48 h 1,6 %	Escasa	8,65	Negativa	Atireosis
17 (VPA)	V	1/12	50	No	R.N.	0	6 h 0,8 % 24 h 0,1 %	Nula	-	Negativa	Atireosis
18 (JVG)	V	8/12	60	-	-	3	6 h 5 % 24 h 1,2 % 48 h 1 %	Nula	-	Negativa	Atireosis
19 (EMC)	H	4/12	55,5	-11	R.N.	0,6	6 h 19,2 24 h 12	Dismin.	5,8 9,1	32,20 28,10 28	Hipotir. Hipofis.

Continuación página siguiente

TABLA II (Cont.)  
DIAGNOSTICOS: DATOS CLINICOS, ISOTOPICOS

Caso N°	Sexo	Edad (años)	Talla (cm)	Retraso talla %	Edad (psea)	P.B.I. (%)	Captación tiroidea 131 %	Gammag. tiroidea (activi.)	Test Hamolsky %	Descarga tiocianato	Diagnóstico
20 (JPS)	V	10	97,5	-28,6	1 a.	0,43	3 h 32,8 % 6 h 36,1 % 24 h 42 % 48 h 36,7 %	Normal	8,02	Negativa	Trastorno hormonogé.
21 (JPS)	V	1-23/12	94	-35,3	8 a.	0,51	3 h 13,2 % 6 h 27,9 % 24 h 40,2 % 48 h 35,2 %	Normal	6,74	Negativa	Trastorno hormogéne.
22 (JCC)	V	10	113	-18,4	8 a.	1,1	3 h 52,77 % 6 h 37,02 % 24 h 19,3 % 48 h 7,13 %	Irregular	8,30	95' . 26,7	Trast. Hormo. Déficit de organific.
23 (JGC)	H	1-10/12	73	- 9,8	4 m.	-	3 h 66 % 24 h 56 % 48 h 42 %	Difuso	7,70	30' ... 52 60' ... 47 5 <sup>a</sup> h ... 41	Trastorno hormonogé.
24 (SEP)	H	9/12	60,5	-14,5	R.N.	1	3 h 34,9 % 6 h 33,4 % 24 h 31,5 % 48 h 23,8 %	Normal	7,94	30' ... 31,72 60' ... 23 180' ... 23,22 20 h. 12,31	Trast. Hormo. Déficit de organific.
25 (JMA)	V	4	85	-14	1-6/12	-	5 h 5,4 % 24 h 8,8 % 48 h 6,6 %	Escasa subling.	8,29	-	Ectopia sublingual
26 (CLA)	H	10	113,5	-19	9 a.	1	6 h 5,89 % 24 h 7,49 % 48 h 6,08 %	Escasa subling.	9,36	-	Ectopia sublingual
27 (GFF)	V	5-6/12	96	-12	1 a.	3,2	6 h 8,44 % 24 h 6,96 % 48 h 6,96 %	Escasa subling.	11,31	-	Ectopia sublingual
28 (ECC)	V	6-2/12	117	No	4 a	2	6 h 6,40 % 24 h 5,30 % 48 h 3,60 %	Escasa submax	5,59	-	Ectopia submaxilar
29 (EOJ)	H	4-3/12	84	No	2 a.	0,4	3 h 13,6 % 24 h 7,80 % 48 h 5,20 %	Escasa subling.	4,68	-	Ectopia sublingual
30(VAV)	H	9/12	70	No	3 m.	0	6 h 19,2 % 24 h 26,8 % 48 h 20 %	Escasa subling.	6,16	-	Ectopia sublingual



*VIII*

**M E T O D O**

## VIII. METODO

### 1. —EXAMEN CLINICO MUSCULAR

Para la valoración de las alteraciones clínicas musculares, tuvimos en cuenta los siguientes aspectos:

- Movilidad espontánea.
- Fasciculación.
- Búsqueda de contracción miotónica por percusión.
- Dolor muscular en reposo y ejercicio.
- Fatigabilidad.
- Tono muscular.
- Hipertrofia o hipotrofia muscular.
- Espasmos y contracturas.
- Reflejos osteotendinosos.

Este examen clínico se ha realizado en base de los trabajos de YOMG, 1967 (270), ANDRE-THOMAS, 1960 (7), PAINE y col. 1966 (189), GALDO y CRUZ, 1965 (79).

Cada caso fue explorado por lo menos en dos ocasiones para cada paciente y contrastados los resultados obtenidos.

### 2. —ESTUDIO ELECTRICO

En todos los niños se practicó el reflexograma aquileo o electroaquileograma (E.A.G.).

En un grupo se hizo también electromiograma (E.M.G.). Aunque por otros motivos ajenos a nuestra hipótesis de trabajo, también fue practicado electroencefalograma a todos nuestros pacientes, cuyos resultados y su valoración no vamos a comentar puesto que escapan al motivo de esta tesis.

#### 2.1 *Electroaquileograma.* Seguiremos el siguiente orden:

- Descripción del aparato, técnica de registro, trazado normal y forma de medición, valores normales.

2.1.1 La descripción del aparato corresponde al modelo Burdik, F.M. 1 photomograph, siguiendo a la exposición de WARREN y GILSON, 1959 (88).

Consta como vemos en la fig. 6a de una célula fotoeléctrica, que recoge el reflejo aquileo libre, midiendo el desplazamiento del pie. El registro gráfico se hace con un electrocardiógrafo que se usa en la forma habitual, pero los electrodos en vez de conectarlos al paciente se conectan al aparato. El electrocardiógrafo se coloca en derivación I.

2.1.2 La técnica del registro consiste en colocar la unidad de forma que el haz luminoso sea interceptado por la sección central del pie, tal como se expresa en la fig. 6b. Cuando el paciente es mayor de 3 años, se le sitúa de rodillas en una posición bien determinada, el pie debe quedar completamente libre, en la línea adecuada para estimular el reflexómetro, cuya situación debe estar en la posición horaria de 6-12 horas.

Se percute el tendón de Aquiles con martillo de reflejos adecuados y con un impulso también adecuado, que nos ha dado la experiencia de cientos de percusiones. El desplazamiento debe ser superior a 3 mm. Después de 5 percusiones es obligado descansar. El aparato debe standardizarse a un milivoltio, tal como se hace en el electrocardiograma.

El resumen del procedimiento consiste, pues, en lo siguiente: a) Enchufar el electrocardiógrafo en la posición convenida. b) Conectar el fotomotógrafo con las conexiones del electrocardiógrafo. c) Colocar al niño en posición correcta. d) Establecer la sensibilidad del fotomotógrafo en la posición horaria señalada. e) Estimulación inicial o prueba de reflejos. f) Colocar el electrocardiógrafo en posición. g) Percusión del tendón de Aquiles.

2.1.3 El trazado normal se muestra en la fig. 7 y consta de los siguientes elementos: a) La primera inflexión sobre la línea isoelectrica corresponde al estímulo del golpe del martillo. b) Se continúa con una línea ascendente cuyo pico corresponde al máximo desplazamiento del pie y que señala el final de la contracción. c) La parte descendente representa la fase de relajación.

La distancia que hay entre el punto inicial H y el punto R, que corresponde a la mitad de la fase de relajación, representa el H.R.T. que mide el tiempo medio de la relajación que es el que valoramos y vamos a manejar a lo largo de esta exposición. Para medir el H.R.T. se usan dos escalas, una con velocidad de 25 mm/segundo, en la que un mm. equivale a 40 mls.; la otra de 50 mm/segundo en la que un mm. equivale a 20 mls.

La distancia que hay entre la línea isoelectrica y el pico máximo de la línea ascendente que indica la altura máxima del reflejo, se verifica mediante una escala

apropiada (fig. 8a). Se debe colocar la escala transparente (fig. 8b) de forma que el Cero de la línea horizontal coincida con la línea basal de reflejos. Se mide el vértice o altura máxima de reflejo y este valor se divide por dos, colocando otra vez la escala, haciendo coincidir el 0 horizontal con el valor hallado y en línea vertical con el comienzo de la inflexión inicial (fig. 8c). La medida en la escala horizontal indica el H.R.T. en milisegundos.

2.1.4 Los valores normales del H.R.T., que es el que utilizamos siguiendo a CANLORBE y CHENEUX, 1965 (36) y en base de nuestra propia experiencia, son los siguientes:

0-1 años	.....	185-285 milisegundos
1-2 "	.....	220-305 "
2-3 "	.....	245-315 "
3-4 "	.....	260-330 "
+ de 4 "	.....	270-350 "

2.2 *Electromiograma*, se realizó con un Electromiógrafo, Myocathor, tipo Alvar (fig. 9). La técnica consiste en introducir electrodos de agujas de Adrian y Bronck en derivación bipolar. Se exploró la actividad muscular en reposo y con tracción siguiendo las normas clásicas de ISCH, 1963 (129).

Los músculos elegidos fueron el cuádriceps, triceps sural, paravertebrales, deltoides y supinador largo. En niños menores de 1 año, cuando no existían signos clínicos claros, se eligieron los paravertebrales, por su tendencia a realizar movimientos de columna cuando se les coloca en decúbito prono.

### 3.—ESTUDIO ENZIMATICO

Unicamente hemos estudiado tres enzimas: la aldolasa (ALD), creatinfosfoquinasa (C.P.K.) y lactodehidrogenasa (L.D.H.), tanto en el suero como en el músculo.

3.1 *Enzimas séricos*, las determinaciones de los enzimas citados, se hicieron previamente a los estudios eléctricos e histopatológicos y a la iniciación del tratamiento; fueron seguidos a lo largo de su evolución desde los 3 a los 36 meses.

3.1.1 La aldolasa fue determinada por el método colorimétrico de SIBLEY y LEHNINGER modificado (234, 235). Los valores normales para este método son de 3 a 8 Un. S.L. por ml. de suero. Se consideran patológicas las cifras superiores a 12 Un. S.L.

3.1.2 La C.P.K. se determinó según el método espectrofotométrico de

NUTALL y WEDIN modificado (184, 185). Los valores normales para esta técnica son de 10 a 35 U.I.; consideramos como patológicos los superiores a esta cifra.

3.1.3 La L.D.H. se determinó por la técnica de WROBLEWSKY y LA DUE (268, 269). Los valores normales varían entre 200 y 500 Un. por ml. Consideramos como patológicas las cifras superiores a 500 Un.

3.2 *Enzimas en músculos*, se estudiaron los mismos enzimas que en el suero. Valoramos la actividad enzimática de la ALD, según la técnica de BEISNHERZ, 1956 (21) y la C.P.K. y L.D.H. según técnica de BERGMAYER, 1965 (24).

La biopsia muscular congelada inmediatamente y una vez pesada (30-100 mg.), se homogeneiza en un tubo de ensayo, se tritura con un émbolo esmerilado y arena de vidrio.

#### 4.—ESTUDIO HISTOPATOLOGICO

Se realizó biopsia con anestesia general; para la que se eligieron los músculos que se consideraban más afectados principalmente cuádriceps, tríceps, gemelos y paravertebrales; cuando no existía clínica demostrable la biopsia se hizo en el cuádriceps. Se elegían dos muestras, una se fijaba según técnica habitual para el estudio histopatológico y la otra se congelaba inmediatamente para la determinación de las enzimas.

El estudio histopatológico se practicó inicialmente en todos los pacientes. Una segunda biopsia de control sólo pudo realizarse en tres casos.

Como hemos señalado se empleó la microscopia óptica. Cortes por parafina, tinciones de hematoxilina-Eosina. Una vez fijado el material en formol neutro al 10 por 100 se incluía en parafina fundida y tras los diversos pasos intermedios se coloreaba según la técnica señalada.

Tinciones con coloración tricrómica de MASSON (161) fustina, ácido-azul de anilina, según variante de Langeron. La reacción del ácido perclórico, el sudan IV, la técnica del hierro coloidal y sus combinaciones con Pas según las variantes de MOWRI (168) y MULLER (170) también fueron utilizadas.

#### 5.—METODICA TERAPEUTICA

Dado que nos interesaba la evolución de los parámetros antes señalados tras el tratamiento hormonal, se hace necesario resumir cuál fue la terapéutica utilizada.

Aunque existen diversas técnicas de tratamiento con asociaciones de diversos preparados tiroideos, nosotros tratamos a toda la serie de la misma forma, es decir con triyodotironina ( $T_3$ ) por vía oral. Su equivalencia con otros preparados tiroideos ha sido estudiada a nivel experimental por THIEBOLT y BLASIE, 1959 (252).

La dosificación utilizada corresponde a una forma estandarizada por nosotros y que ha sido publicada por nuestro grupo, COLLADO y col. 1970 (37). Siguiendo un criterio ya bastante extendido prescindimos de la dosificación inicial basada en el peso y la superficie corporal. Utilizamos una "pauta de tanteo", teniendo presentes los criterios de eficacia que luego señalaremos.

Esta pauta la establecemos en tres períodos: a) período inicial en que se administran de 6,25 a 12,5 gammas lo que representa de un cuarto a medio comprimido al día; puesto que los comprimidos que utilizamos tienen 25 gammas. b) período de tanteo, en que se incrementan de 6,25 a 12,5 gammas cada tres a siete días, según edad y situación clínica. c) período de mantenimiento en que continuamos con la dosis máxima que ha sido perfectamente tolerada.

Teniendo en cuenta que la acción de la  $T_3$  es muy potente y rápida, ya que se inicia a las seis horas, administramos la dosis diaria en dos fracciones de mañana y tarde.

Aunque hemos utilizado la terapéutica de tanteo sin embargo a posteriori calculamos las dosis que habíamos administrado a nuestros pacientes. Los resultados fueron de  $3,15 \text{ gammas} \pm 1,2$  por kilo de peso, con muy escasas diferencias cualquiera que fuera la forma etiológica del hipotiroidismo (37).

Como criterios de eficacia de la dosificación hemos tenido en cuenta las modificaciones clínicas, el aquileograma y el electroencefalograma como criterios a corto plazo. Un criterio fundamental para juzgar si la dosificación es correcta es valorar la edad ósea, puesto que si ésta se dispara nos informará de dosificación excesiva, mientras que si varía poco puede permitirnos un aumento de la dosis. A plazo más largo consideramos la talla y los test mentales.

Todo lo expuesto indica que son necesarios controles periódicos que nos hablen de si la dosificación es correcta, controles a corto plazo de 1 a 3 meses para el aquileograma de 3 a 6 meses para la edad ósea, la edad mental y talla.

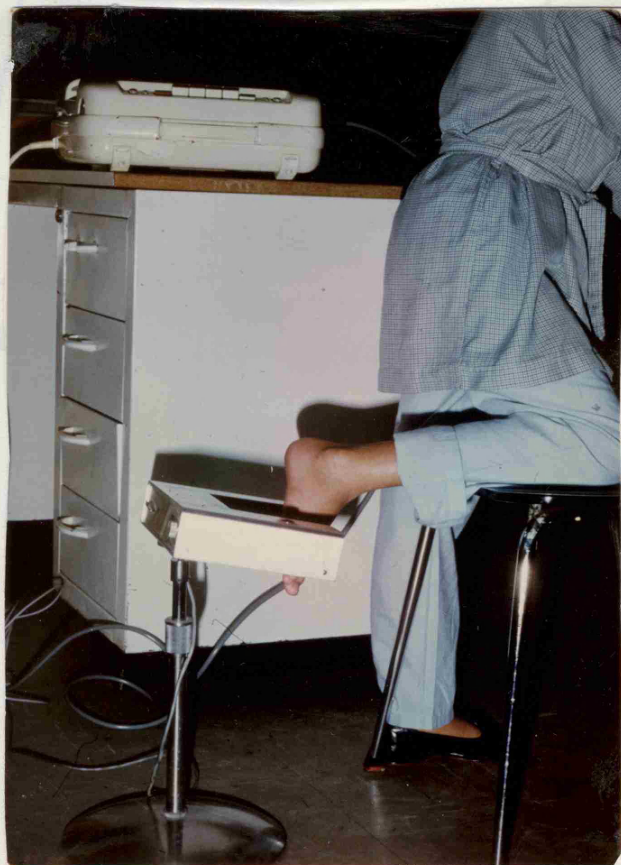
Queremos hacer constar que si bien reconocemos que otras técnicas terapéuticas de asociaciones diversas de preparados tiroideos han sido utilizadas y nosotros también lo hacemos, sin embargo en la serie objeto de esta tesis hemos preferido emplear la metódica señalada que nos permite unos criterios de valoración más unívocos. Por otra parte, hemos comprobado que sus resultados han sido excelentes.

Fig. 6a.  
BURDICK FM-1



Fig. 6  
TECNICA DE REGISTRO  
DEL  
E.A.G.

Fig. 6b.  
POSICION DEL PACIENTE



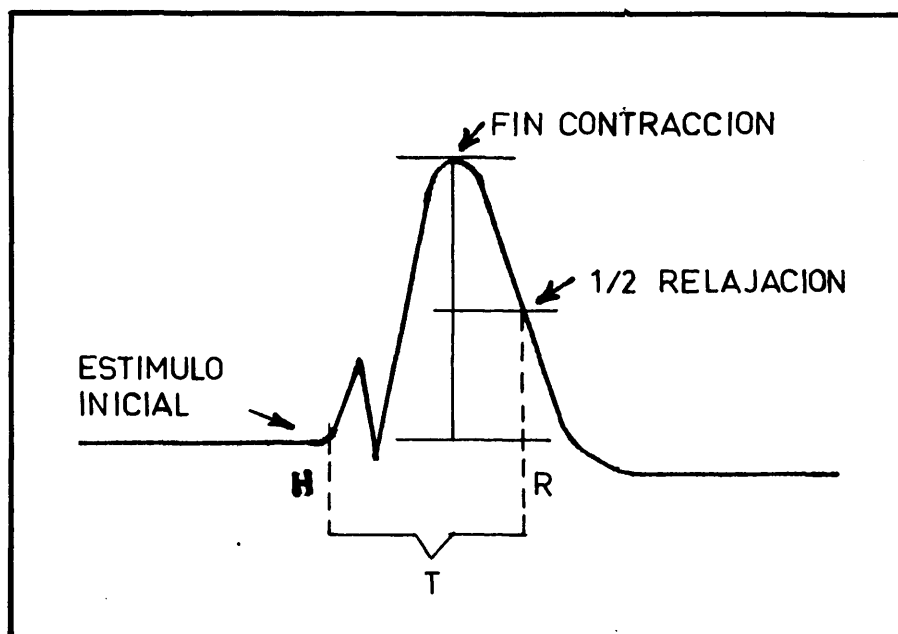


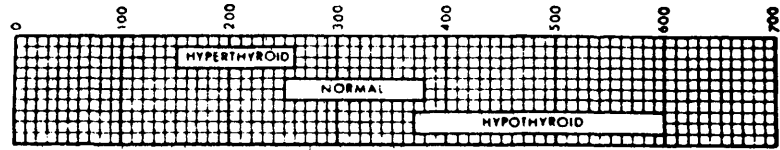
Fig. 7. TRAZADO NORMAL

H-R = ESTIMULO INICIAL + CONTRACCION + 1/2 RELAJACION



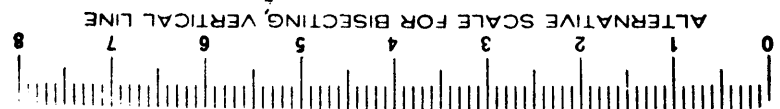
0 200 400 600 800 1000 1200  
EACH SCALE DIVISION EQUALS 40 MILLISECONDS  
USE THIS SCALE FOR RECORDS RUN AT 25 MM/SEC.

*Burdick*

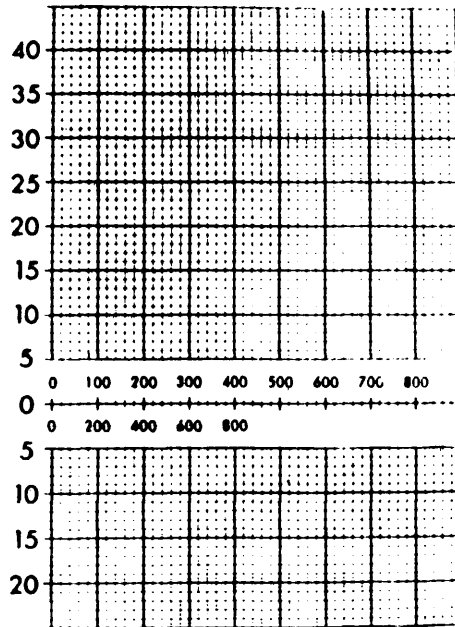


RANGES TO HALF-RELAXATION

## PHOTOMOTOGRAPH SCALE



8a.  
Escala de  
medición



8b.  
Escala  
transparente  
25 mm./seg.

Fig. 8  
TECNICA DE LA  
MEDICION DEL  
E.A.G.

8c.  
Medición del  
reflejo

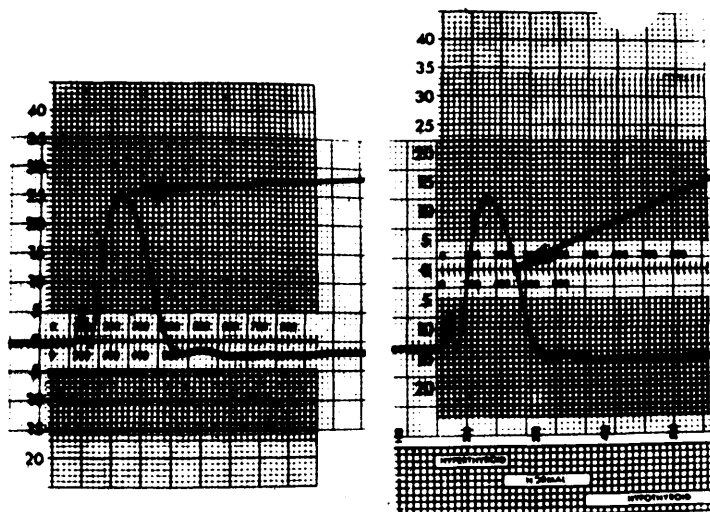
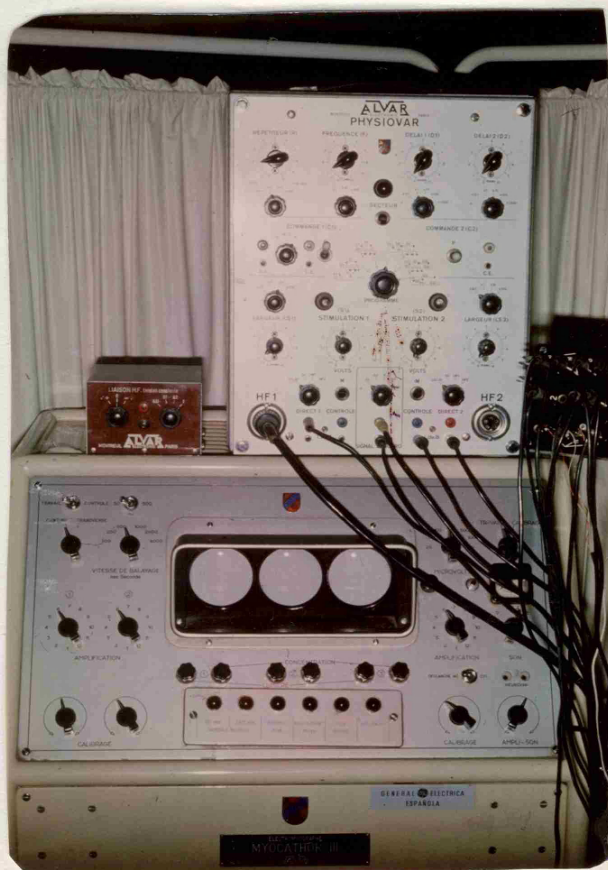


Fig. 9  
ELECTROMIOGRAFO  
MYOCATHOR, tipo ALVAR II



*IX*

**RESULTADOS**

## **1. ALTERACIONES CLINICAS MUSCULARES**

## IX. RESULTADOS

### 1.—ALTERACIONES CLINICAS MUSCULARES

Los hallazgos del examen clínico muscular figuran en la tabla III en la que hemos resumido la existencia o no de hipertrofia muscular, tono, consistencia de los músculos, dolor a la palpación y reflejos osteotendinosos. En los niños mayores también se valoró el dolor y cansancio tras el ejercicio (casos 1, 20, 21, 25, 27). El caso 21 presentaba claudicación en la marcha y el 22 gran rigidez muscular en extremidades inferiores y superiores.

La relación entre las relaciones clínicas musculares y la forma etiológica del hipotiroidismo la expresamos en la tabla IV. Puede verse en ella la mayor severidad de las alteraciones musculares en la atireosis.

La hipertrofia muscular estaba presente en mayor o menor grado en veinte de los treinta niños (66,6 por 100). La Fig. 10 permite apreciar la típica morfología del síndrome de Kother-Debre-Semelaigne. Los grados de hipertrofia varían de unos a otros pacientes y con gran frecuencia se localizan preferentemente en determinados grupos musculares y de una manera especial en miembros inferiores deltoides paravertebrales y esternocleidomastoideo (fig. 11, 12 y 13).

El caso número 2 presentaba una reacción seudomiotónica por lo que puede encuadrarse clínicamente en la forma hipertrófica seudomiotónica.

Otro de los casos correspondía a una forma atrófica especialmente manifestada en deltoides y cuya mejoría se evidenció con la terapéutica. No está incluido en esta serie.

Para estudiar la relación entre el grado de hipertrofia muscular y otros parámetros, hemos clasificado convencionalmente las alteraciones musculares en los siguientes grados:

<i>Grados</i>	<i>Afectación</i>	<i>Nº casos</i>
Severa	Corresponde al típico K-D-S	2
Moderada	Afecta a varios grupos musculares en distintas localizaciones	8
Ligera	Se afecta un solo grupo muscular	11
Ausente	No demostrable clínicamente	9

La correlación entre el grado de hipertrofia y la edad en que se hizo el diagnóstico la señalamos en la fig. 14. Se puede observar que en el grupo de mayor edad entre los cuatro y doce años están los casos más intensos.

También hemos intentado relacionar (fig. 15 y 16) el grado de hipertrofia muscular y el grado de insuficiencia tiroidea valorado en función del P.B.I. y del test de Hamolsky. Su análisis no permitió establecer ninguna correlación entre ambas situaciones.

**TABLA III**  
**RESULTADOS DE LAS ALTERACIONES CLINICAS MUSCULARES INICIALES**

<b>Pacientes</b>	<b>Hipertrofia muscular</b>	<b>Tono</b>	<b>Consistencia muscular</b>	<b>Dolor palpación</b>	<b>Reflejos O.T.</b>
1	Ligera	Hipotonía	Normal	—	Vivos
2	Generaliz. severa	Hipertonía	Aumentada	Sí	Vivos
3	Localiz. moderada	Normal	Aumentada	—	Normales
4	Localiz. ligera	Hipotonía	Normal	—	Disminuid.
5	Ausente	Normal	Normal	—	Normales
6	Localiz. ligera	Hipertonía	Aumentada	No	Normales
7	Generaliz. moderada	Normal	Aumentada	No	Disminuid.
8	Localizada ligera	Normal	Aumentada	No	Normales
9	Localizada moderada	Hipertonía	Aumentada	No	Vivos
10	Ausente	Normal	Normal	—	Normales
11	Generaliz. moderada	Normal	Normal	No	Hiperreflex.
12	Ausente	Normal	Normal	No	Normales
13	Localizada ligera	Normal	Normal	No	—
14	Localizada moderada	Normal	Normal	—	Hiperreflex.
15	Ausente	Normal	Normal	—	Normales

Continuación página siguiente

TABLA III (Cont.)

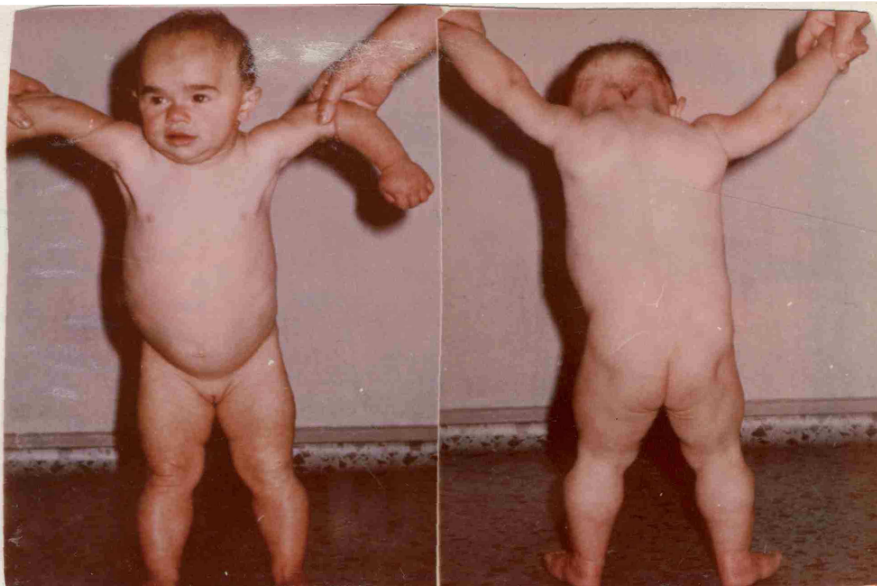
Pacientes	Hipertrofia muscular	Tono	Consistencia muscular	Dolor palpación	Reflejos O.T.
16	Localizada ligera	Hipertonía	Normal	No	Normales
17	Generalizada moderada	Hipotonía	Aumentada	—	Normales
18	Ausente	Normal	Normal	—	Normales
19	Ausente	Hipotonía	Normal	—	Vivos
20	Generalizada severa	Normal	Aumentada	Sí	Normales
21	Ausente	Normal	Normal	Sí	Normales
22	Ausente	Hipertonía	Aumentada	No	Vivos
23	Localizada moderada	Normal	Normal	—	Normales
24	Localizada moderada	—	—	—	Normales
25	Localizada ligera	Normal	Normal	Sí	Normales
26	Localizada ligera	Normal	Normal	No	Vivos
27	Localizada ligera	Normal	Normal	Sí	Normales
28	Localizada ligera	Normal	Aumentada	No	Normales
29	Ausente	Hipotonía	—	—	—
30	Localizada ligera	—	Normal	—	Normales



TABLA IV  
RELACION ENTRE LA CLINICA MUSCULAR Y EL TIPO DE HIPOTIROIDISMO

	Atireosis (Nº casos)	Hipotiroidismo Hipofisario (Nº casos)	Trastorno Hormonogénesis (Nº casos)	Tiroides Ectópico (Nº casos)
<i>Forma</i> <i>Hipertrófica</i>	12 (40%)	0	3 (10%)	5 (16,66%)
Síndrome K.D.S.	1	—	1	—
Generalizada	3	—	—	—
Localizada	8	—	2	5
<i>Forma</i> <i>Hipotrófica</i>	0	0	0	0

Fig. 10  
S. K-D-S.



Figs. 11 y 12  
HIPERTROFIA  
MIEMBROS  
INFERIORES

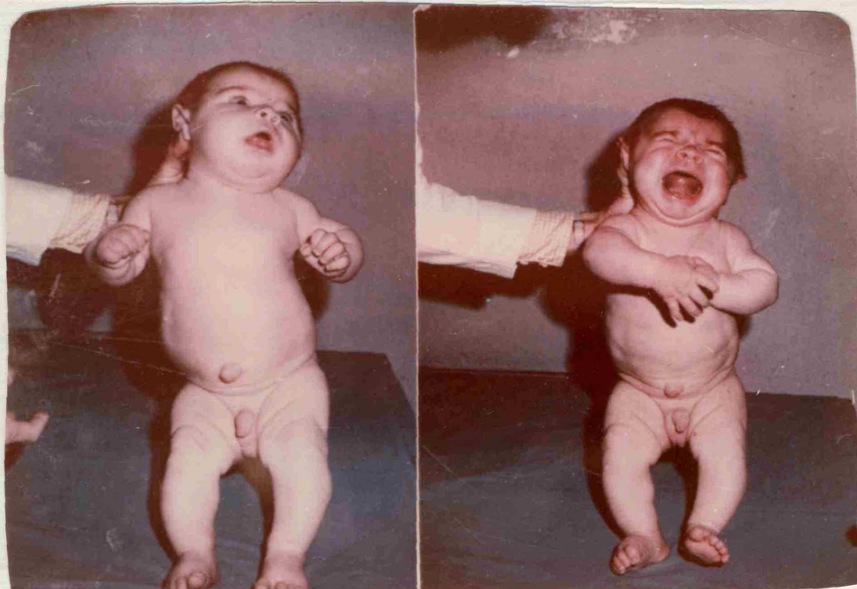
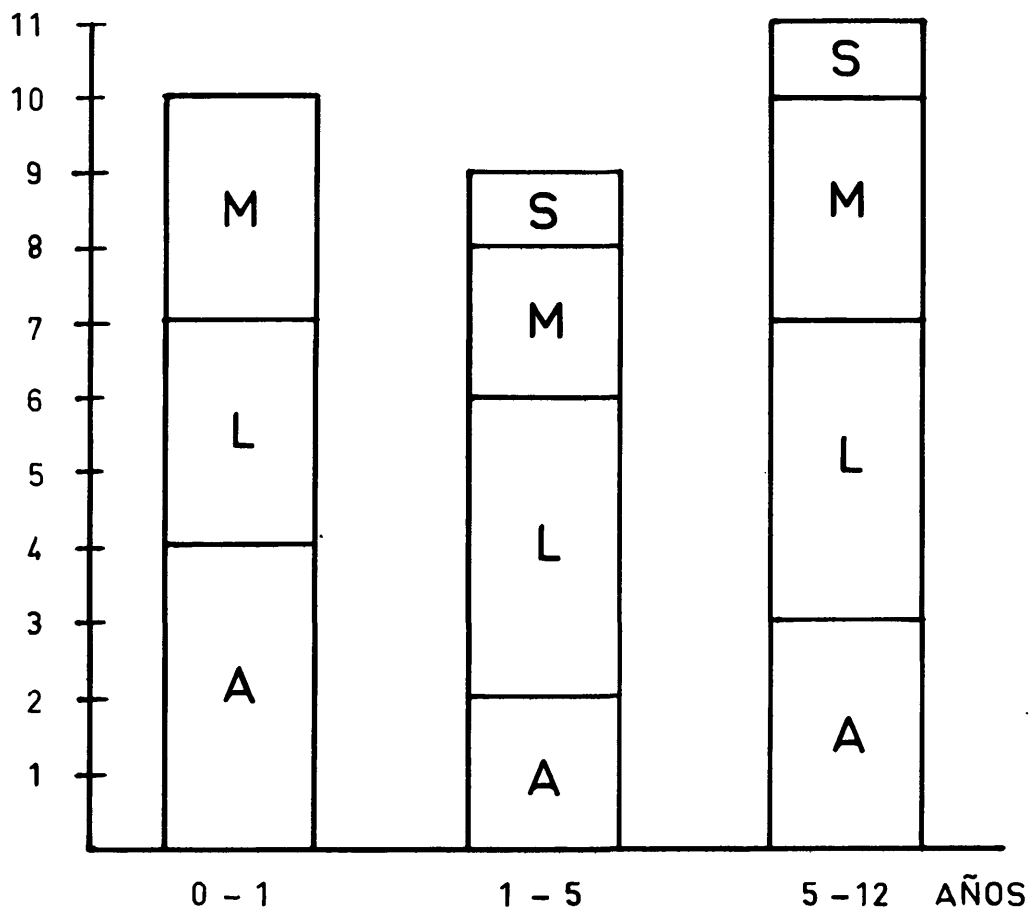


Fig. 13  
HIPERTROFIA  
PARAVERTEBRALES



Fig:14 RELACION ENTRE SINDROME CLINICO MUSCULAR Y  
EDAD AL DIAGNOSTICO

Nº CASOS



A = AUSENTE

L = HIPERTROFIA LIGERA

M = HIPERTROFIA MODERADA

S = HIPERTROFIA SEVERA

Fig:15 RELACION ENTRE GRADO HIPERTROFIA MUSCULAR  
Y P. B. I.

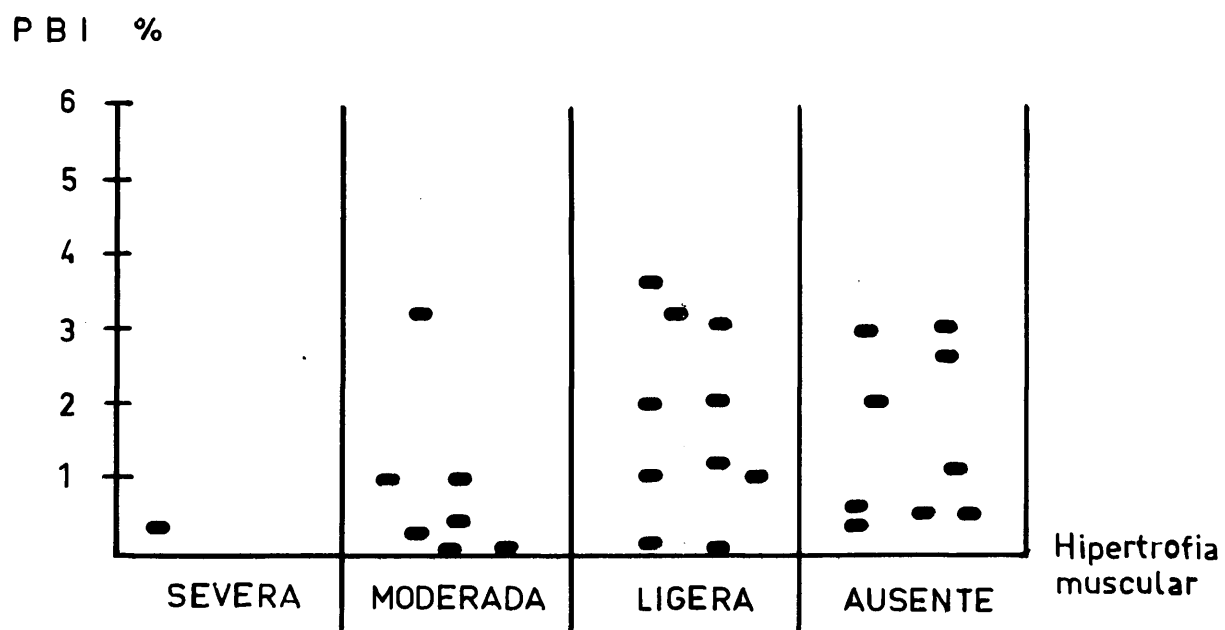
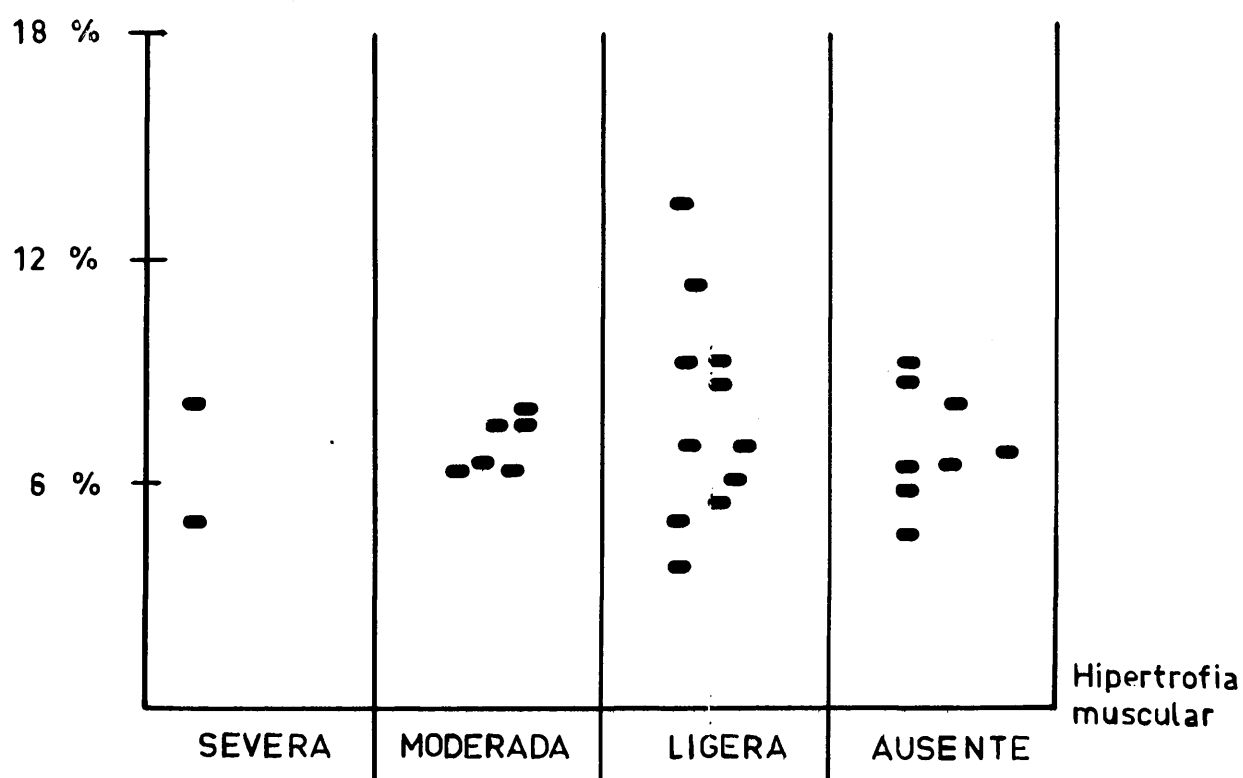


Fig:16 RELACION ENTRE GRADO HIPERTROFIA MUSCULAR  
Y HAMOLSKY (27 CASOS)

TEST HAMOLSKY



*II*

**ESTUDIO ELECTRICO**

## 2.—ESTUDIO ELECTRICO

En el estudio eléctrico hemos de constatar que aunque a todos nuestros pacientes se les practicó electroencefalograma que constituye un importante dato para juzgar de su evolución sin embargo en esta tesis prescindimos de él para ocuparnos exclusivamente del electroaquileograma (EAG) y del electromiograma (EMG).

### 2.1 ELECTROAQUILEOGRAMA

El electroaquileograma o reflexograma aquileo constituye uno de los más interesantes parámetros para el estudio de estos enfermos.

La línea temática que vamos a seguir en orden a la exposición de sus resultados se refiere a su elemento fundamental que no es otro que el tiempo medio de reflejos o tiempo medio de relajación designado como H.R.T.

El H.R.T. lo vamos a analizar bajo los siguientes aspectos: En el grupo testigo o control, en nuestra casuística, sus relaciones con la etiología del hipotiroidismo así como con la función tiroidea y la actividad enzimática.

2.1.1 *H.R.T. En el grupo control* hemos medido el H.R. en 80 niños normales cuyas edades oscilaban entre 3 meses y 9 años. Sus resultados los expresamos en la fig. 17 y son superponibles a los de CANLORBE, 1965 (36), cuya serie son mucho más numerosas que las nuestras.

2.1.2 *H.R.T. en nuestra casuística.* En la fig. 18 y tabla V vemos que valor máximo de H.R.T. obtenido fue de 560 m. seg. y el mínimo de 240. Un H.R.T. aumentado apareció en el 93,11 por 100 de los niños, estando en los límites normales en el 6,89 por 100. Los valores medios se expresan en la tabla VI y fueron de 411,03 m. seg. con una D.S. de  $\pm 69,8$ .

En las figs. 19, 20 y 21 representamos los trazados patológicos del reflexograma en los casos 1, 4, 5, 15, 18 y 21. Hemos elegido estos pacientes porque hay dos casos (4 y 21) con H.R.T. en los valores próximos a la normalidad; otros dos casos con un H.R.T. intermedio (1 y 5) y los otros dos con H.R.T. muy elevado (15 y 18).

2.1.3 *H.R.T. y etiología del hipotiroidismo.* En las distopias tiroideas el H.R.T. estaba aumentado en todos los casos. En las atireosis en un 94,74 por 100

(17 de los 19 niños), en este grupo se encontraron los valores más altos. En uno de los hipotiroidismos por alteraciones de la hormonogénesis, el H.R.T. fue normal. Estos datos son reflejados en la fig. 22 y en la tabla VII.

2.1.4 *H.R.T. y función tiroidea.* En la fig. 23, se ve que hay una relación entre el H.R.T. y P.B.I., en 24 de los 27 casos (88,89 por 100). En más de la mitad de los niños los resultados más altos de H.R.T. coinciden con los más bajos de P.B.I.

La relación del H.R.T. y el test de Hamolsky la señalamos en la fig. 24 en la que se puede apreciar la coincidencia en sus valores.

La relación del H.R.T. con el porcentaje de captación de  $I_{131}$  se ve en la fig. 25. Sólo un caso de H.R.T. alargado tenía una captación en los límites normales y viceversa un caso de H.R.T. normal tenía una captación baja. Sin embargo la coincidencia entre ambos parámetros fue del 93,11 por 100.

2.1.5 *H.R.T. y actividad enzimática sérica.* La representamos en la tabla VIII. La aldolasa se correlacionó en el 50 por 100 de los casos. La coincidencia con la CPK y la LDH fue muy semejante.

En la tabla IX hemos contrastado la relación del H.R.T. con la actividad enzimática sérica y con otros parámetros de la función tiroidea. Del estudio de dicha tabla se desprende que sólo existe una relación valorable entre el H.R.T. y el porcentaje de captación del  $I_{131}$ , ya que los valores son significativos mientras que no lo son para otros parámetros.

## 2.2. ELECTROMIOGRAMA (EMG)

Los resultados de los casos estudiados se indican en la tabla X. El trazado de los pacientes que presentaban alteraciones más significativas vienen expresados en las figs. 26, 27, 28 y 29 que muestran diversos grados de alteraciones miógenas.

Señalamos a continuación las correlaciones del electromiograma con la etiología del hipotiroidismo, la actividad enzimática sérica, el síndrome clínico muscular y las alteraciones histopatológicas.

2.2.1 *EMG y etiología del hipotiroidismo.* La mayor incidencia de alteraciones electromiográficas se presentaron en las atirosis (27,7 por 100) y en los tiroide ectópicos (20 por 100). Es de señalar que ninguno de los casos de alteraciones de la hormonogénesis presentaban alteraciones del EMG (tabla XI).

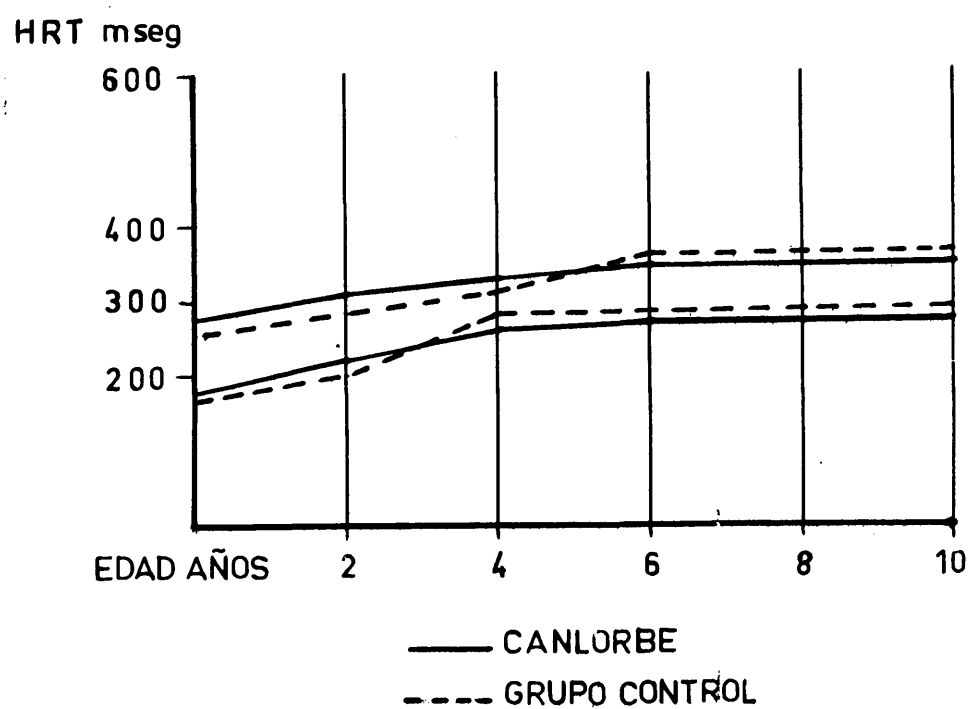
2.2.2 *EMG y actividad enzimática sérica.* La correlación entre ambos parámetros es muy poco estrecha, como puede verse en la tabla XII.



**2.2.3 EMG y síndrome clínico muscular.** Su coincidencia fue establecida en el 58,33 por 100 de los casos estudiados.

**2.2.4 EMG y alteraciones histopatológicas.** Existía una evidente correlación entre ambos parámetros aunque el grado de esta correlación era poco significativa. (Tabla XIII).

**Fig: 17. COMPARACION DE LOS RESULTADOS DEL REFLEXO -**  
**GRAMA EN NUESTRO GRUPO NORMAL Y LOS DE**  
**CANLORBE**



**Fig:18 \_ RÉSULTADOS DEL REFLEXOGRAMA EN HIPOTIROIDEOS**

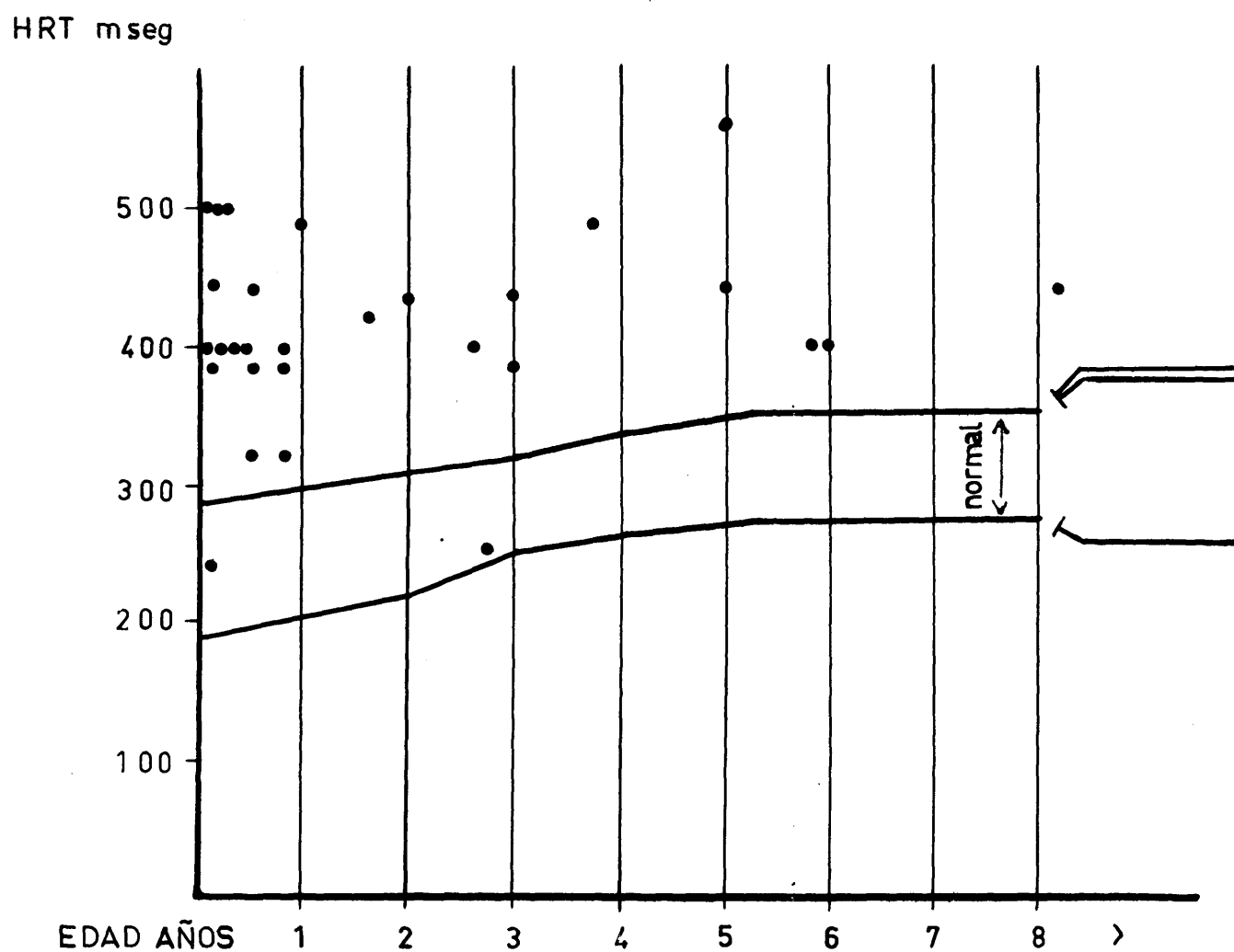


TABLA V  
RESULTADOS DEL REFLEXOGRAMA AQUILEO INICIAL

Caso	Edad Talla	Reflexograma aquileo H.R.T./m. seg.	Diagnóstico
1	9/12	400	— Atireosis
2	1-6/12	420	
3	3/12	440	
4	3/12	240	
5	5/12	380	
6	2-9/12	400	
7	7/12	440	
8	3/12	400	
9	8-6/12	440	
10	7/12	—	
11	3-9/12	480	— Hipot. Hipofisario — Trast. hormonog.
12	2/12	400	
13	7/12	320	
14	3/12	400	
15	1	480	
16	5	440	
17	1/12	380	
18	3/12	500	
19	1/12	500	
20	3	380	
21	2-9/12	250	— Tiroides Ectópico
22	5	560	
23	10/12	320	
24	3/12	400	
25	2	430	
26	6	400	
27	3	440	
28	6	400	
29	2/12	500	
30	9/12	380	

TABLA VI

**ESTUDIO ESTADISTICO DE LOS RESULTADOS DEL  
REFLEXOGRAMA EN LA TOTALIDAD DE HIPOTIROIDEOS**

---

<b>REFLEXOGRAMA AQUILEO</b>	
<b>H.R.T./m. seg.</b>	
X	411,03
SX	69,80
V. superior	480,83
V. inferior	341,23
n	29,—

---

Fig. 19

REFLEXOGRAMA

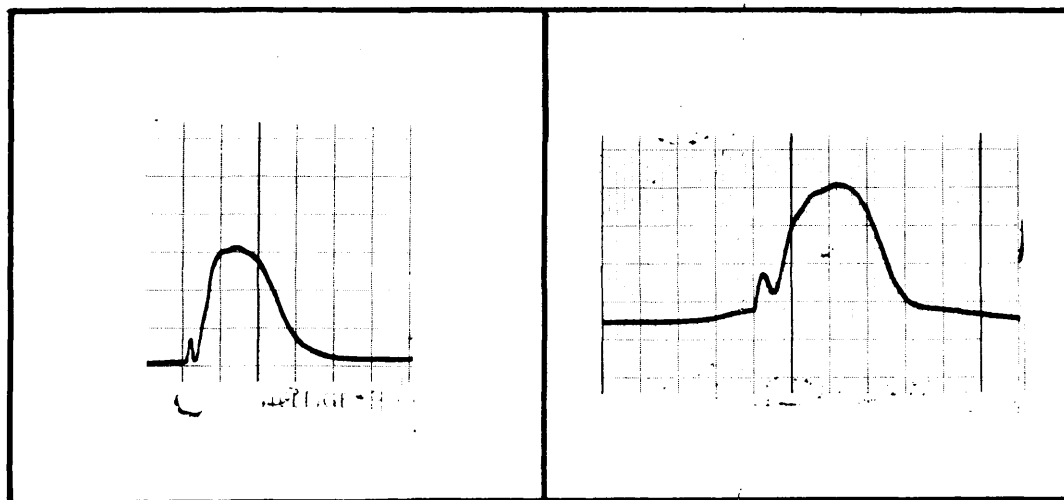
a)

Caso nº 1

Sexo H

Edad talla 9/12 a.

Edad cronológica 1 7/12 a.



Tiempo medio relajación 400 milisegundos

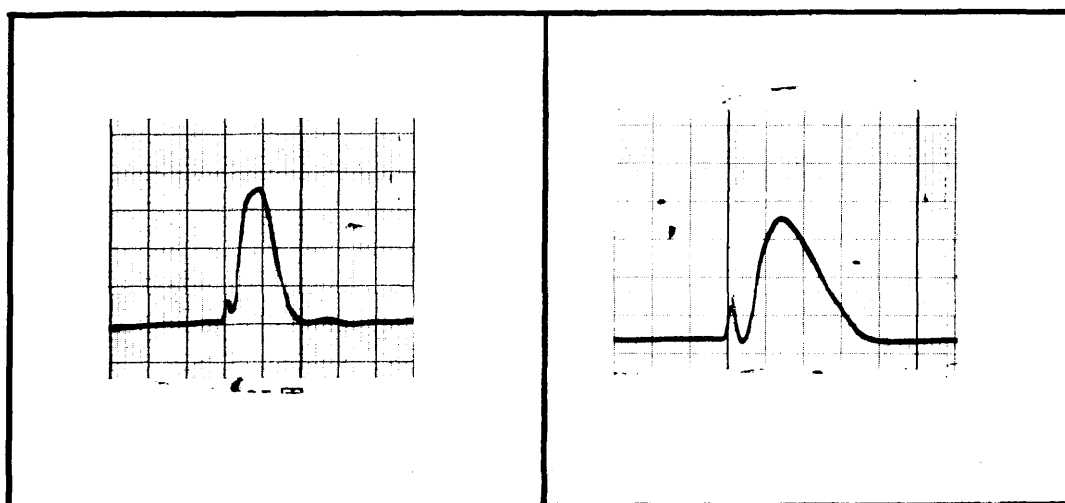
Velocidad 25 / 50 mm/segundo

b) Caso nº 4

Sexo H

Edad talla 3/12 a.

Edad cronológica 4/12 a.



Tiempo medio relajación 240 milisegundos

Velocidad 25 / 50 mm/segundo

Fig. 20 - REFLEXOGRAMA

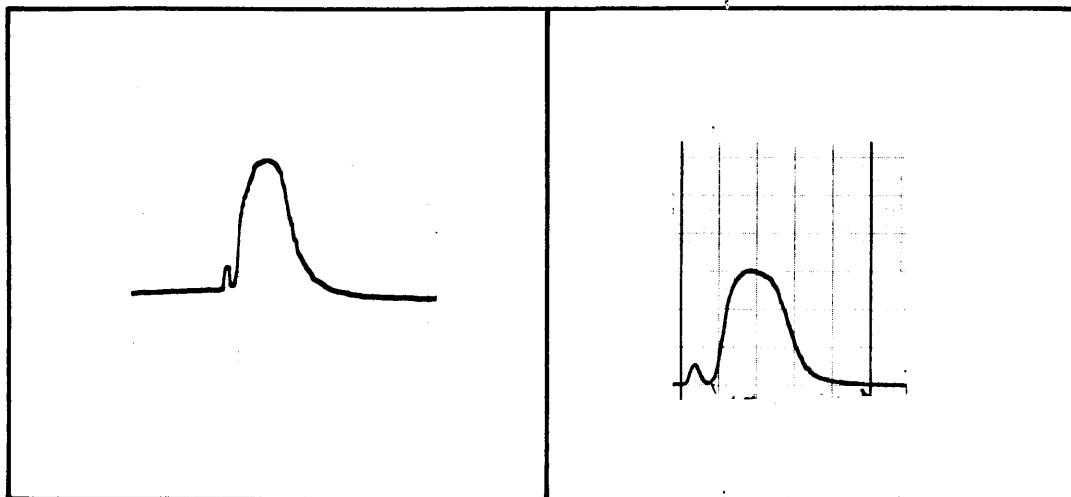
c)

Caso nº 5

Sexo H

Edad talla 5/12 a.

Edad cronológica 11/12 a.



Tiempo medio relajación 380 milisegundos

Velocidad 25 / 50 mm/segundos

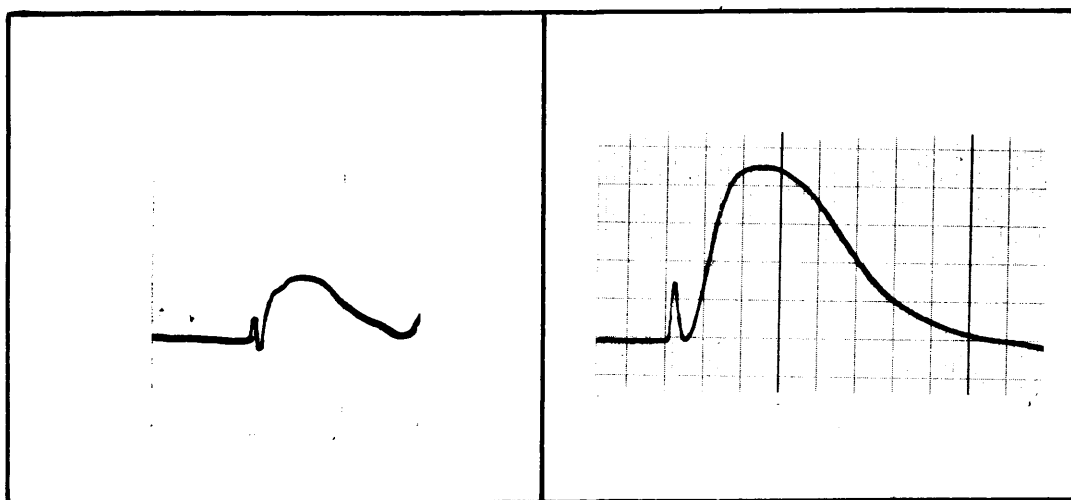
---

d) Caso nº 15

Sexo H

Edad talla 1 a.

Edad cronológica 1 5/12 a.



Tiempo medio relajación 480 milisegundos

Velocidad 25 / 50 mm/segundos

Fig. 21

REFLEXOGRAMA

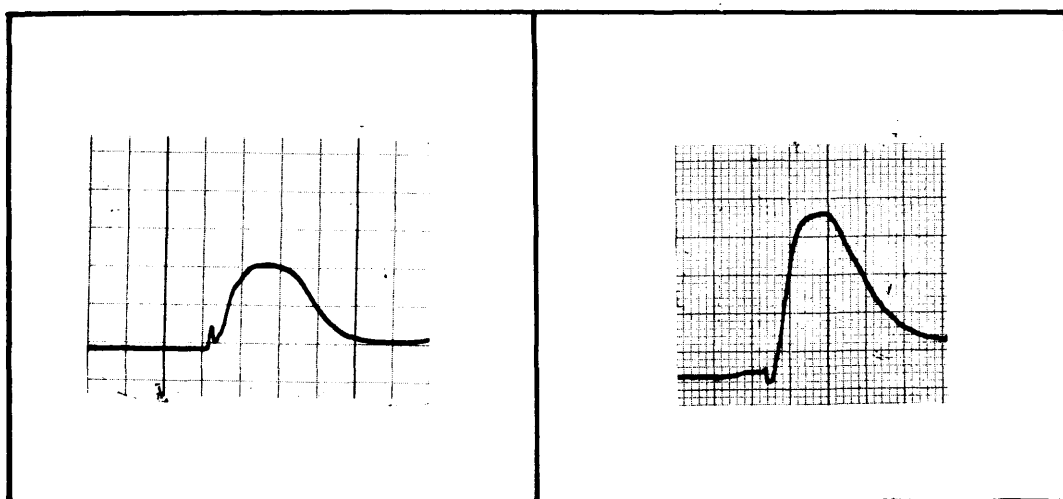
e)

Caso nº 18

Sexo H

Edad talla 3 / 12

Edad cronológica 8 / 12 a.



Tiempo medio relajación 500 milisegundos

Velocidad 25 / 50 mm/segundos

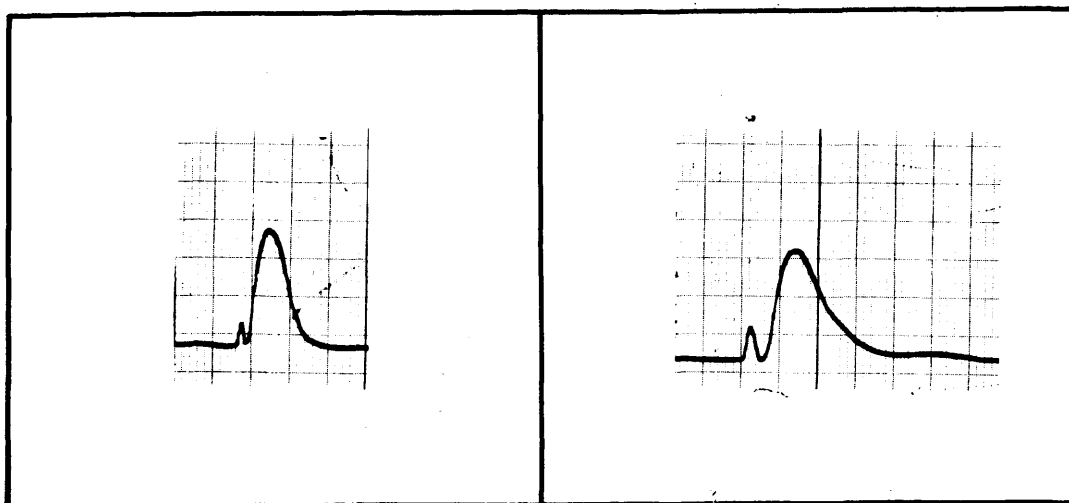
---

f) Caso nº 21

Sexo V

Edad talla 2 9 / 12

Edad cronológica 12 3 / 12 a.



Tiempo medio relajación 250 milisegundos

Velocidad 25 / 50 mm/segundos



Fig: 22 \_ RELACION ENTRE REFLEXOGRAMA AQUILEO Y  
DIAGNOSTICO DE HIPOTIROIDISMO

HRT / m seg.

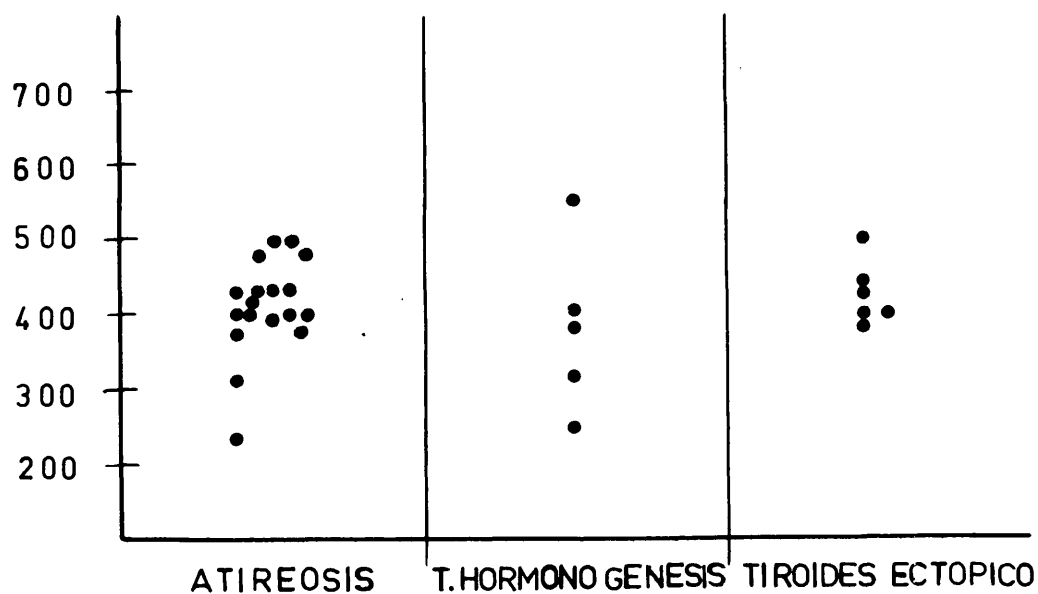


TABLA VII

**CORRELACION DEL REFLEXOGRAMA Y EL DIAGNOSTICO  
DE HIPOTIROIDISMO**

Diagnóstico	Nº	H.R.T./m. seg.	
		X	SX
Atireosis	18	414,44	63,54
T. Hormonogénesis	5	382,00	115,41
T. Ectópico	6	425,00	42,77

Fig: 23 - RELACION ENTRE REFLEXOGRAMA AQUILEO Y P. B. I.

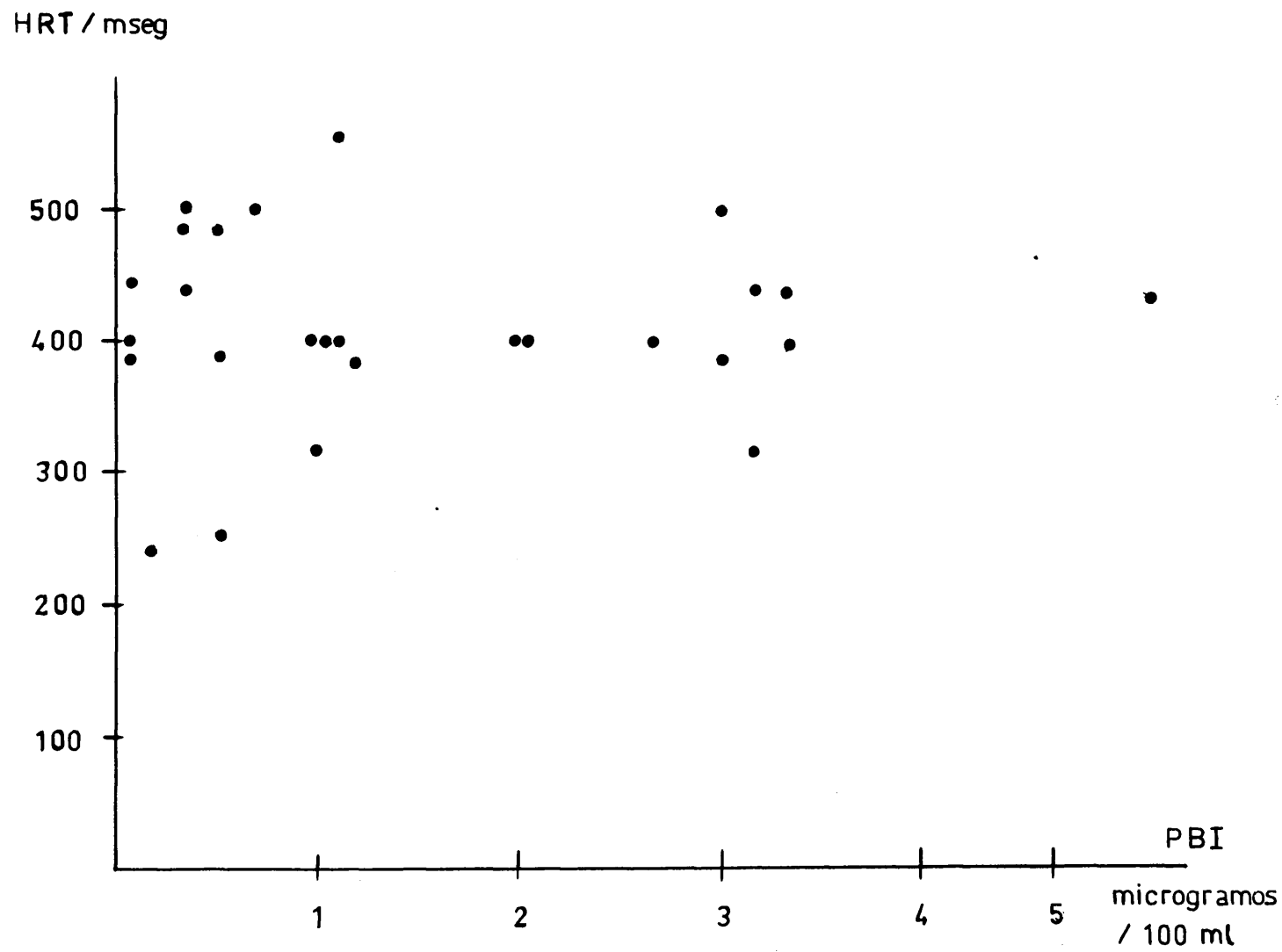


Fig: 24 RELACION ENTRE REFLEXOGRAMA AQUILEO Y  
TEST DE HAMOLSKY

HRT / mseg

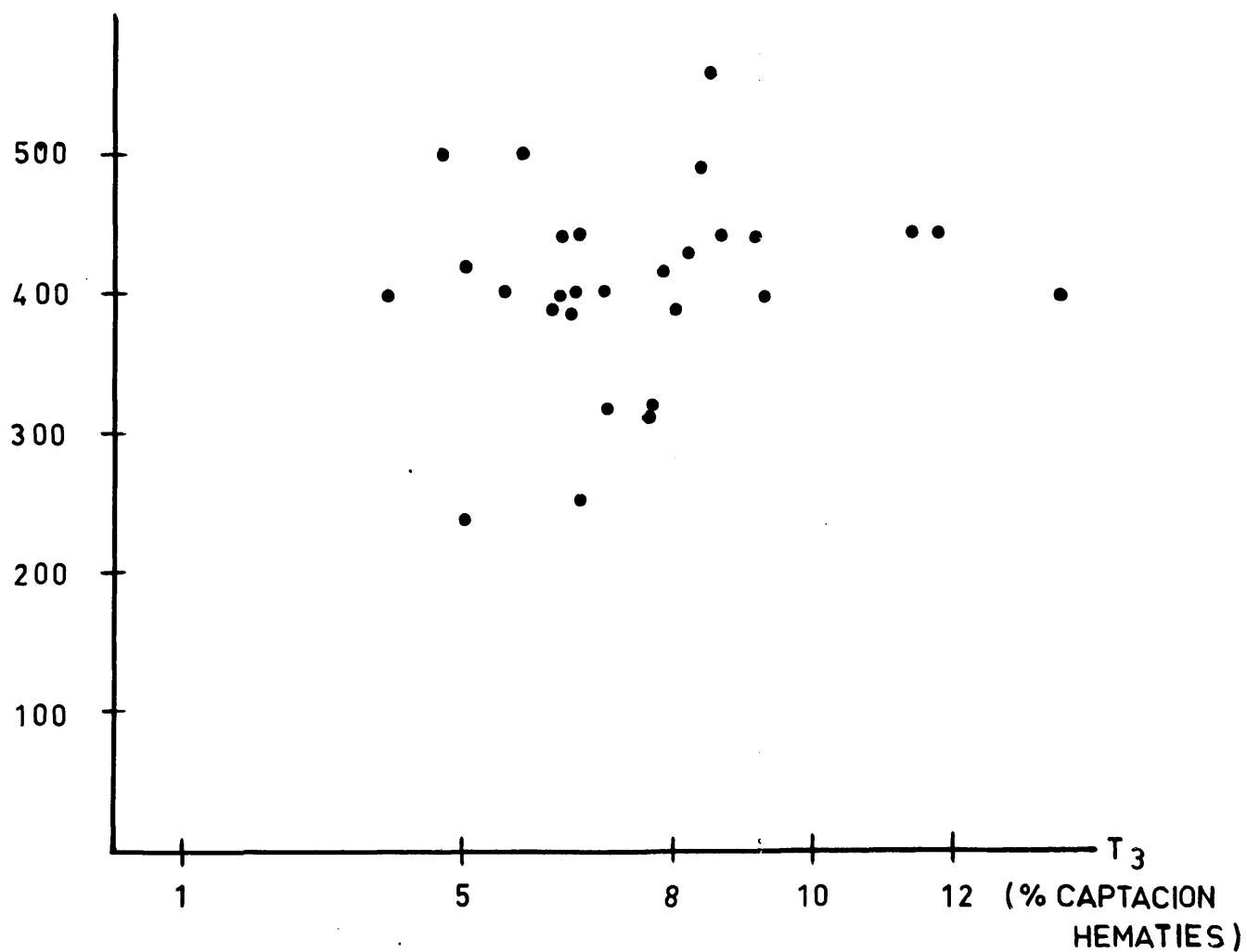


Fig. 25 \_ RELACION ENTRE REFLEXOGRAMA AQUILEO Y  
CAPTACION I<sub>131</sub> / 24 HORAS

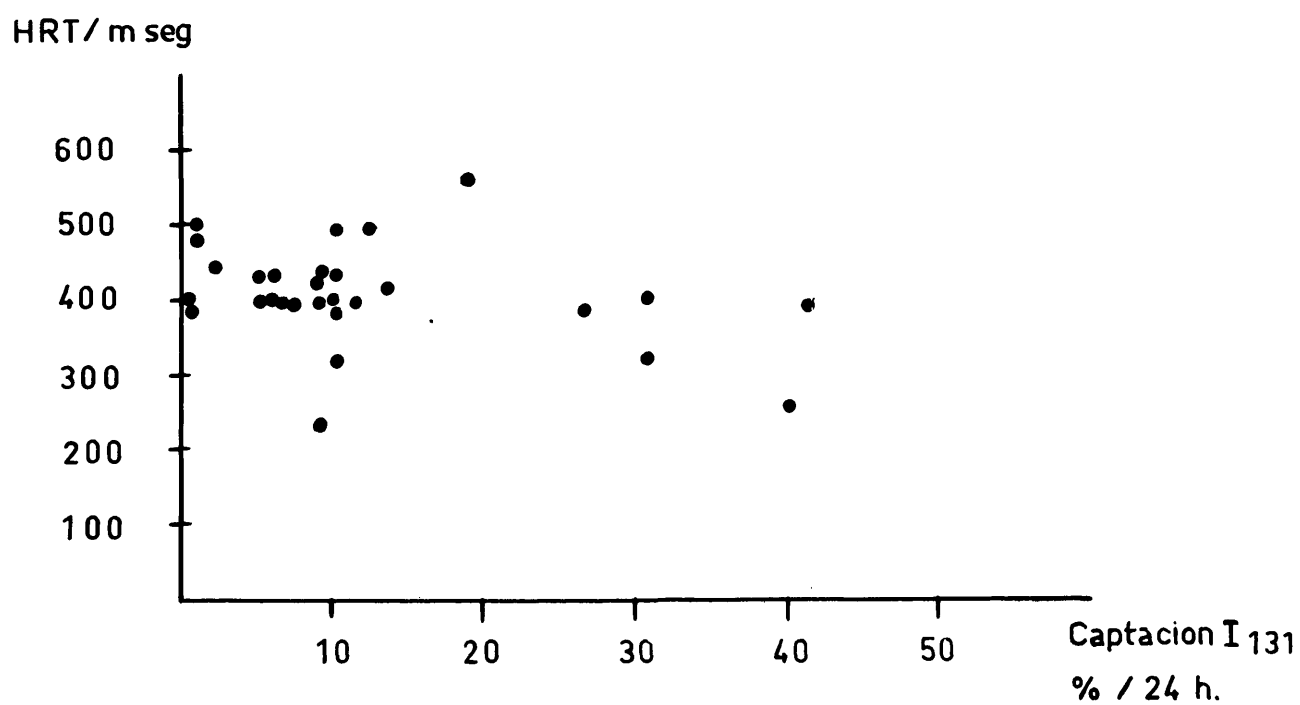


TABLA VIII

**RELACION ENTRE REFLEXOGRAMA AQUILEO Y ENZIMAS  
SERICOS: ALDOLASA, C.P.K. y L.D.H.**

REFLEXOGRAMA H.R.T./mseg.	Valores Séricos					
	Aldolasa		C.P.K.		L.D.H.	
	N	P	N	P	N	P
< 300	2	0	2	0	2	0
300 - 400	1	5	2	3	2	4
> 400	10	11	12	9	9	12
TOTAL . . . .	29		29		29	

N = Normal

P = Patológico

TABLA IX

RELACION ENTRE EL H.R.T. CON: PARAMETROS DE FUNCION  
TIROIDEA Y ENZIMAS SERICOS

X	Y	n	Ecuación de regresión	Coefficiente correlación	P
H.R.T.	1 PBI	27	b = 0,002 a = 0,767	0,09	0,1
	2 Hamolsky	27	b = 0,005 a = 5,438	0,16	0,1
	3 Captación I <sub>131</sub>	28	b = -0,063 a = 38,769	- 0,4	0,02
	4 Aldolasa	29	b = 0,070 a = -4,055	0,13	0,1
	5 C.P.K.	29	b = 0,088 a = 9,782	0,12	0,1
	6 L.D.H.	29	b = 196, 323 a = 0,935	0,17	0,1

TABLA X  
RESULTADOS DEL ELECTROMIOGRAMA INICIAL

Caso nº	Potenciales de reposo	Patrón y potencial Interferencial	Amplitud de potenciales de Acción	Diagnóstico E.M.G.
1	Silencio	Normal	Normales	Normal
2	"	"	Muy aumentada U.M. duración disminuida	Pseudomiotonía
3	"	"	Normales	Normal
4	"	"	"	"
5	"	"	"	"
6	"	"	"	"
7	"	"	"	"
8	"	"	"	"
9	"	Patrón anormal	"	Afectación miógena
10	"	Normal	"	Normal
11	"	"	"	"
12	"	"	"	"
13	"	"	"	"
14	"	"	Potenciales prolongados U.M. duración aumentada	Afectación miógena
15	"	"	Normal	Normal
16	"	"	Amplitud disminuida	Afectación miógena
17	"	Normal	Amplitud disminuida U.M. duración disminuida	Afectación miógena
18	"	"	Normales	Normal
19	"	"	"	"
20	"	"	"	"
21	"	"	"	"
22	"	"	"	"
23	"	"	"	"
24	"	"	"	"
25	"	"	"	"
26	"	"	Potenciales polifásicos Amplitud disminuida	Afectación miógena
27	"	Normal	Normales	Normal
28	"	"	"	"
29	"	"	"	"
30	"	"	"	"

U.M. = Unidad motora



Fig. 26  
Trazado  
con patrón  
intermediario

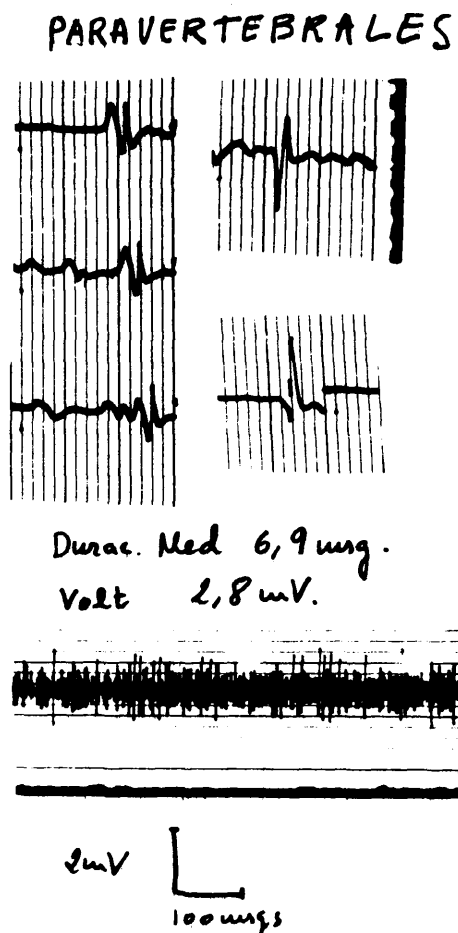
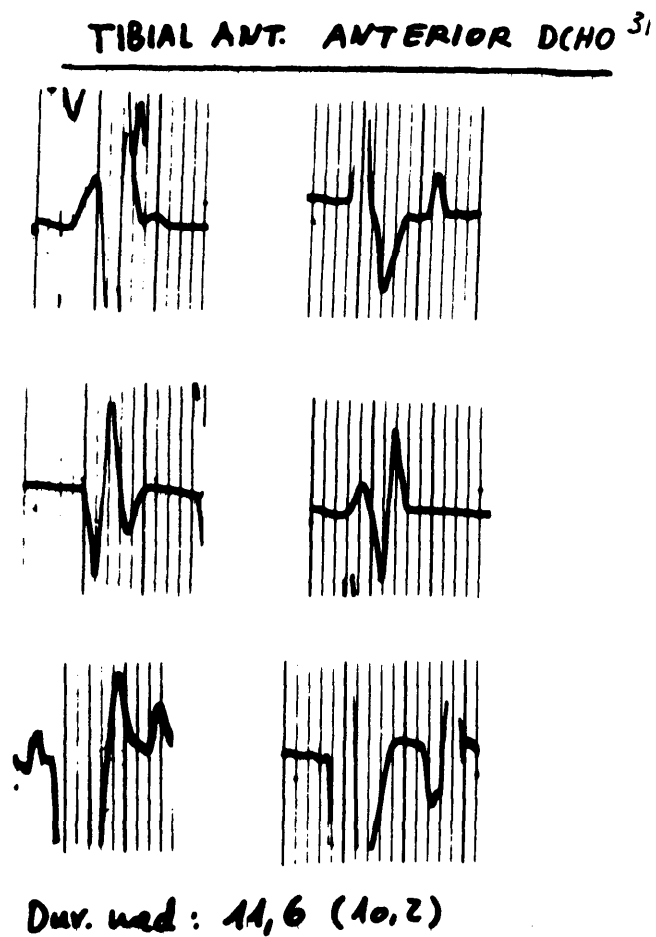


Fig. 27  
Trazado  
con U.M. de  
duración  
aumentada



TIBIAL ANT. DCHO.

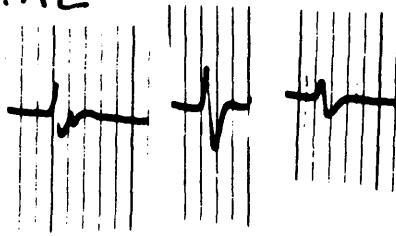
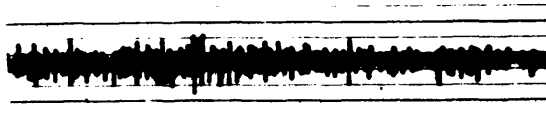


Fig. 28. Trazado con U.M.  
de duración media disminuida.  
Descargas pseudomiotónicas



DURAC. MED 97  
VOLT. 1.6 mV

CUADRICEPS - DESC. PSEUDOMIOT.-

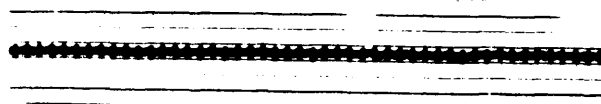
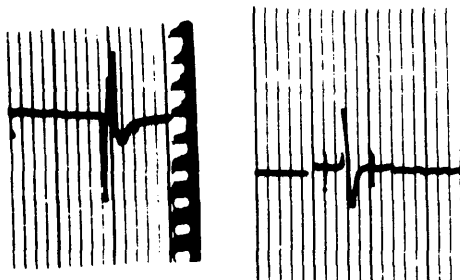
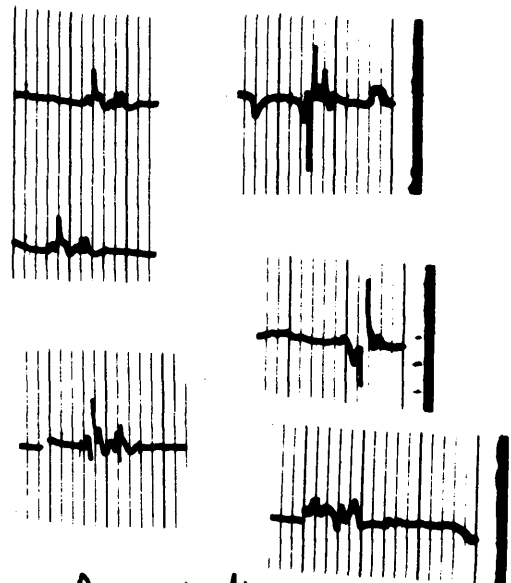


Fig. 29  
Potenciales  
polifásicos  
con incidencia  
de un 40%



Durac. Media: 8,5 usg.



Durac. Media: 11,3 usgs

TABLA XI

**RELACION ENTRE HALLAZGOS DEL E.M.G. y DIAGNOSTICO  
DE HIPOTIROIDISMO**

		HIPOTIROIDISMO			
		Nº casos	Atireosis	T.H.	T. Ect.
E.M.G.	Normal	24	14	5	5
	Patológico	6	5	0	1

T.H. = Trastorno Hormonogénesis.

T. Ect. = Tiroides Ectópico.

TABLA XII

**RELACION ENTRE E.M.G. y ENZIMAS SERICOS:  
ALDOLASA, C.P.K. y L.D.H.**

E.M.G.	ENZIMAS SERICOS					
	Aldolasa		C.P.K.		L.D.H.	
	≥ 12	< 12	≥ 35	< 35	≥ 500	< 500
NORMAL	10	14	9	15	11	13
PATOLOGICO	6	0	3	3	5	1

TABLA XIII

**RELACION ENTRE E.M.G. Y GRADO DE ALTERACIONES  
HISTOPATOLOGICAS**

E.M.G.	LESIONES HISTOPATOLOGICAS			
	Severas	Moderadas	Ligeras	Normal
NORMAL	1	2	7	12
PATOLOGICO	2	3	2	1

*III*

**ESTUDIO ENZIMATICO**

### III. ESTUDIO ENZIMATICO

Como ya hemos señalado hemos estudiado tanto en el suero sanguíneo como en el propio músculo la ALD, CPK y LDH. Los resultados de este estudio los exponemos a continuación.

#### 3.1. ENZIMAS SERICOS

El estudio de los enzimas séricos en nuestra serie de hipotiroideos los expresamos en la tabla XIV y Fig. 30.

Valorando separadamente dichos enzimas los resultados fueron los siguientes. La ALD dió una frecuencia de alteración de 53,33 por 100. La CPK estuvo elevada en un 40 por 100 de los casos. La LDH estuvo aumentada en un 50 por 100 de los niños.

El análisis estadístico del total de los resultados así como de los resultados patológicos se consideran de un modo global en la tabla XV a) y XV b). Los resultados en las distintas formas etiológicas del hipotiroidismo se pueden ver en la tabla XV c).

Por existir una dispersión excesiva, que hacía imposible el cálculo estadístico, se han tenido que suprimir algunas de las cifras más altas, por lo que el número total es algo menor que en la tabla XIV en la que constan todos los resultados iniciales.

3.1.1 *Aldolasa*: Los valores séricos de esta enzima los comparamos con: a) con los diagnósticos de hipotiroidismo; b) con la función tiroidea; c) con la clínica muscular.

a) Si relacionamos los resultados con el diagnóstico etiopatogénico del hipotiroidismo (fig. 31), vemos que en la atireosis la actividad de la ALD es la más alta llegando a las 184 un. mientras que en la Ectopía tiroidea es de 32 un. Los valores medios en la atireosis fueron de 22,9 un.; en las ectopías de 15,6 un. y en los trastornos de la hormonogénesis de 5,9 un.

b) La correlación entre la ALD y la función tiroidea se da analizada posteriormente junto con los restantes enzimas en la tabla XVI.

c) Para conocer si el síndrome clínico muscular guardaba o no correlación con la cuantía de la elevación ezimática se siguió la sistematización ya expuesta para las alteraciones musculares. Los resultados se señalan en la fig. 32. Las elevaciones mayores de la ALD se vieron en el grupo de hipertrofia moderada o no significativa; mientras que los casos de KDS tuvieron elevaciones poco llamativas.

3.1.2 *Creatinfosfokinasa*. Los valores séricos de esta enzima los comparamos con los mismos parámetros que la aldolasa.

a) Los valores en función del tipo etiológico del hipotiroidismo los expresamos en la fig. 33. Podemos ver que la CPK adquiere los valores más altos en los trastornos atireósicos; le siguen los de la hormonogénesis y en menor grado de incidencia en las ectopías tiroideas.

b) Como indicamos anteriormente la correlación de la CPK y la función tiroidea la estudiaremos en la tabla XVI.

c) La interdependencia presumible entre el síndrome clínico muscular y las cifras séricas de CPK se indican en la fig. 34; en la que se ve que la correlación es poco evidente.

3.1.3 *Lactodehidrogenasa*. Siguiendo el mismo orden expositivo comparamos sus valores en suero con:

a) Los tipos de hipotiroidismo (fig. 35), en donde se ve que los valores más altos corresponden a la atideosis con un porcentaje del 40 por 100; en el grupo de ectopías tiroideas sólo un 6,6 por 100 alcanzó cifras patológicas. En los trastornos de la homonogénesis los valores fueron normales.

b) Su correlación estadística con la función tiroidea la estudiamos conjuntamente con la de los otros enzimas en la tabla XVI. Pudiendo verse que no existe una clara correlación entre la función tiroidea y la cuantía de los enzimas.

c) Sus relaciones con el síndrome clínico muscular las expresamos en la fig. 36. La correlación es igualmente poco significativa.

### 3.2 ENZIMAS EN MUSCULO

Solamente pudimos estudiar diez casos en comparación con testigos normales. Sus patrones se indican en las figs. 37 a), b) y c).

La actividad enzimática en el músculo se estudió en los diez primeros casos y sus resultados son los que se indican en la tabla XVII.

3.2.1 *Aldolasa*. Si comparamos los resultados de las tablas XIV y XVII vemos que los casos 2, 5, 6, 8 y 9 tenían valores patológicos tanto en el suero como en el músculo. Los casos 1, 3, 4, 7 y 10 con valores séricos normales tenían sin embargo una aumentada actividad en el músculo.

3.2.2 *Creatinfosfokinasa*. Los casos 2, 3, 8 y 9 coincidían la elevación sérica con el aumento de la actividad enzimática muscular. Los restantes a excepción del 6 (normal en suero y patológico en músculo) no presentaban apenas variaciones con respecto al patrón normal del músculo (tablas XIV y XVII).

3.2.3 *Lactodehidrogenasa*. Sólo los casos 2, 3 y 6 presentaban aumento claro de actividad muscular. Todos los demás pacientes tenían una actividad enzimática normal o poco alterada. Su coincidencia con las cifras séricas fue muy relativa (tablas XIV y XVII).

Presentamos algunos de los ejemplos más significativos que traducían los diferentes grados de actividad enzimática en las figs. 38, 39 y 40.



TABLA XIV  
ENZIMAS SERICOS: RESULTADOS INICIALES

Pacientes	Aldolasa (U. S-L/ml.)	C.P.K. (U.I.)	L.D.H. (U/ml.)	Diagnóstico
1	6	38	560	Atireosis
2	20	10	860	"
3	10	35	830	"
4	4,5	23	380	"
5	16	24	750	"
6	33	12	600	"
7	6	12	300	"
8	50	158	900	"
9	12	105	320	"
10	6	20	300	"
11	7	10	400	"
12	6	20	400	"
13	29	14	640	"
14	184	220	1.560	"
15	31	8	530	"
16	23	109	580	"
17	21	8	580	"
18	120	44	1.800	"
19	13	30	710	Hipot. Hipofisario
20	15	80	480	Trast. hormonal
21	4	8	450	Génesis
22	2,5	98	458	"
23	4,3	67	98	"
24	4	28	410	"
25	8	2	430	Tiroides ectópico
26	22	21	900	"
27	7	19	591	"
28	2,7	18	197	"
29	32	51	53	"
30	22	57	60	"

Fig : 30 \_ VALORES SERICOS DE ALDOLASA, C.P.K. Y L.D.H.

TOTAL 30 CASOS

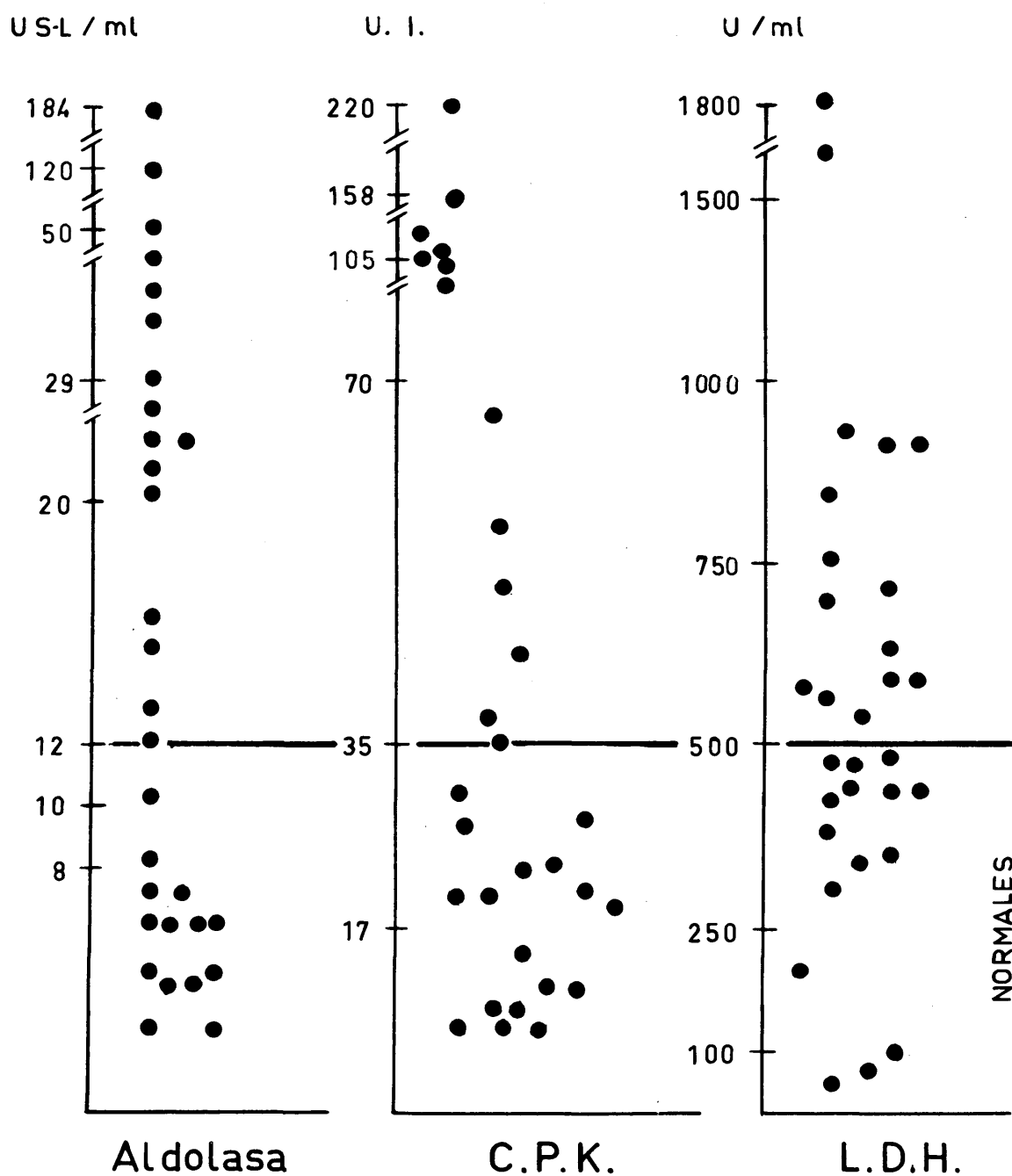


TABLA XV a  
ANALISIS ESTADISTICO DEL TOTAL DE RESULTADOS DE LA  
ACTIVIDAD SERICA DE LA ALDOLASA, C.P.K. y L.D.H.

		Aldolasa	C.P.K.	L.D.H.
	$\bar{X}$	14,9	33,7	491,6
Hipotiroidismo	$S\bar{X}$	11,9	30,9	238,—
	n	28,—	28,—	28,—

X = valor medio

SX = desviación standard.

n = n<sup>o</sup> de casos

TABLA XV b  
ANALISIS ESTADISTICO DE LOS RESULTADOS PATOLOGICOS DE LA  
ACTIVIDAD SERICA DE LA ALDOLASA, C.P.K. y L.D.H.

		Aldolasa	C.P.K.	L.D.H.
	$\bar{X}$	30,6	76,5	679,3
Hipotiroidismo	$S\bar{X}$	26,6	37,9	144,2
	n	15,— <sup>^</sup>	11,— <sup>^^</sup>	14,— <sup>^^^</sup>

<sup>^</sup> Excluido el valor más alto.  
<sup>^^</sup>  
<sup>^^^</sup>

TABLA XV c  
**ESTUDIO ESTADISTICO DEL TOTAL DE RESULTADOS DE LA  
 ACTIVIDAD SERICA DE LA ALDOLASA, C.P.K. y L.D.H.,  
 SEGUN EL DIAGNOSTICO DEL HIPOTIROIDISMO**

		Aldolasa	C.P.K.	L.D.H.
Atireosis	$\bar{X}$	22,9	37,7	567
	$S\bar{X}$	27,1	42,3	197,2
	n	18,—	18,—	17,—
T. hormonogé.	$\bar{X}$	5,9	56,2	379,2
	$S\bar{X}$	5,1	37,2	159,2
	n	5,—	5,—	5,—
Tiroides Ectópico	$\bar{X}$	15,6	28,—	371,8
	$S\bar{X}$	11,4	21,3	334,6
	n	6,—	6,—	6,—

Fig: 31 . RELACION ALDOLASA SERICA CON DIAGNOSTICO  
DE HIPOTIROIDISMO. TOTAL 30 CASOS

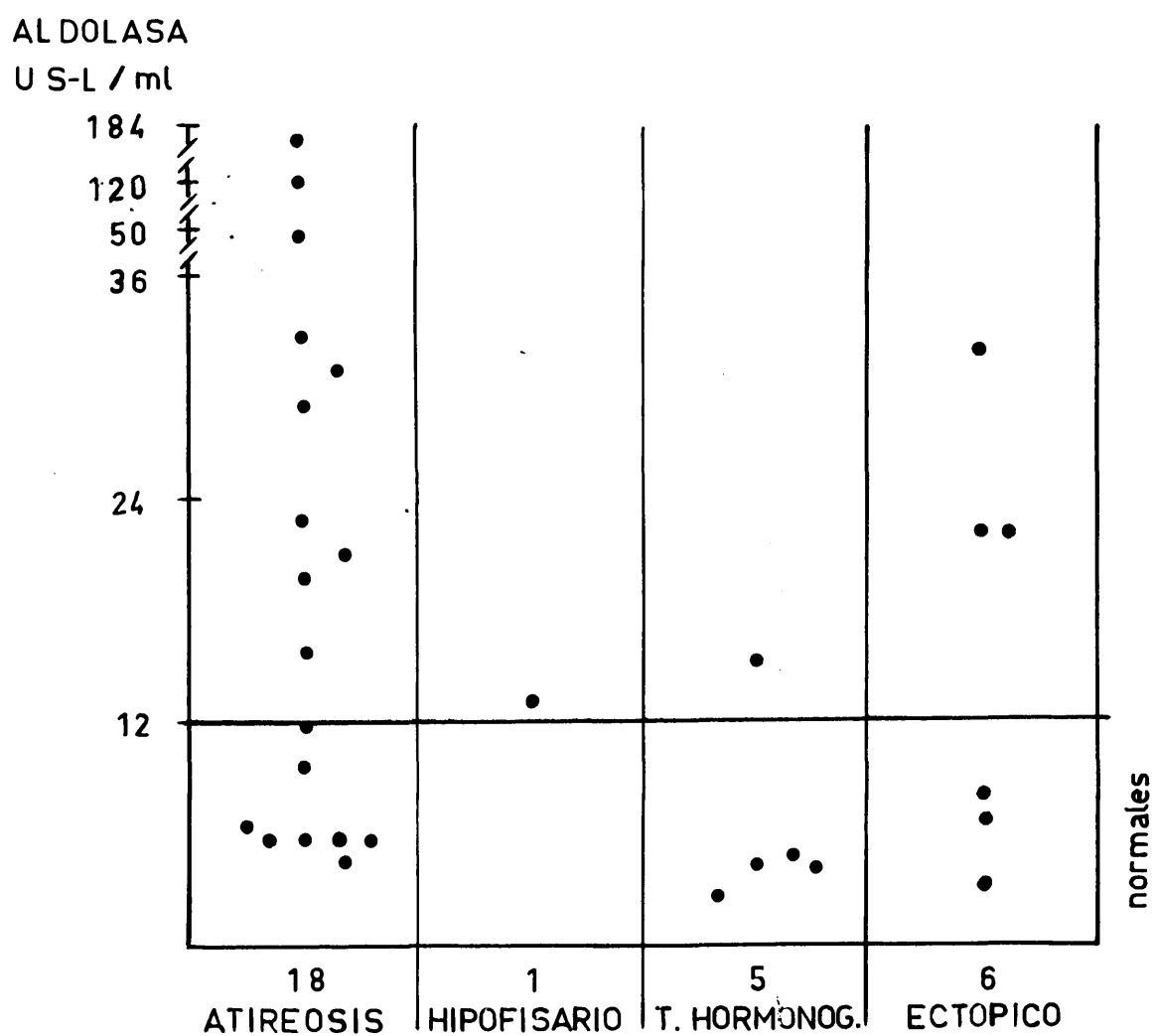


TABLA XVI  
ANALISIS ESTADISTICO ENTRE 2 TEST DE LA FUNCION  
TIROIDEA: P.B.I. y HAMOLSKY Y LA ACTIVIDAD SERICA DE  
LA ALDOLASA, C.P.K. y L.D.H.

X	Y	n	Ecuación de regresión*	Coficiente de correlación	P
1 — PBI.	Aldolasa	28	a = 27,5 b = -1,72	r = -0,06	0,1
2 — Hamolsky	Aldolasa	28	a = 35,16 b = 1,917	r = -0,12	0,1
3 — PBI.	C.P.K.	28	a = 60,26 b = -8,25	r = -0,22	0,1
4 — Hamolsky	C.P.K.	28	a = 70,418 b = -3,198	r = -0,13	0,1
5 — PBI.	L.D.H.	28	a = 549,04 b = 13,61	r = 0,05	0,1
6 — Hamolsky	L.D.H.	28	a = 613,194 b = -11,387	r = -0,08	0,1

\* Ecuación de regresión  $y = a + b x$ .

Fig : 32 - ACTIVIDAD SERICA ALDOLASA Y GRADO DE HIPERTROFIA MUSCULAR ( 30 CASOS )

ALDOLASA U

S-L / ml.

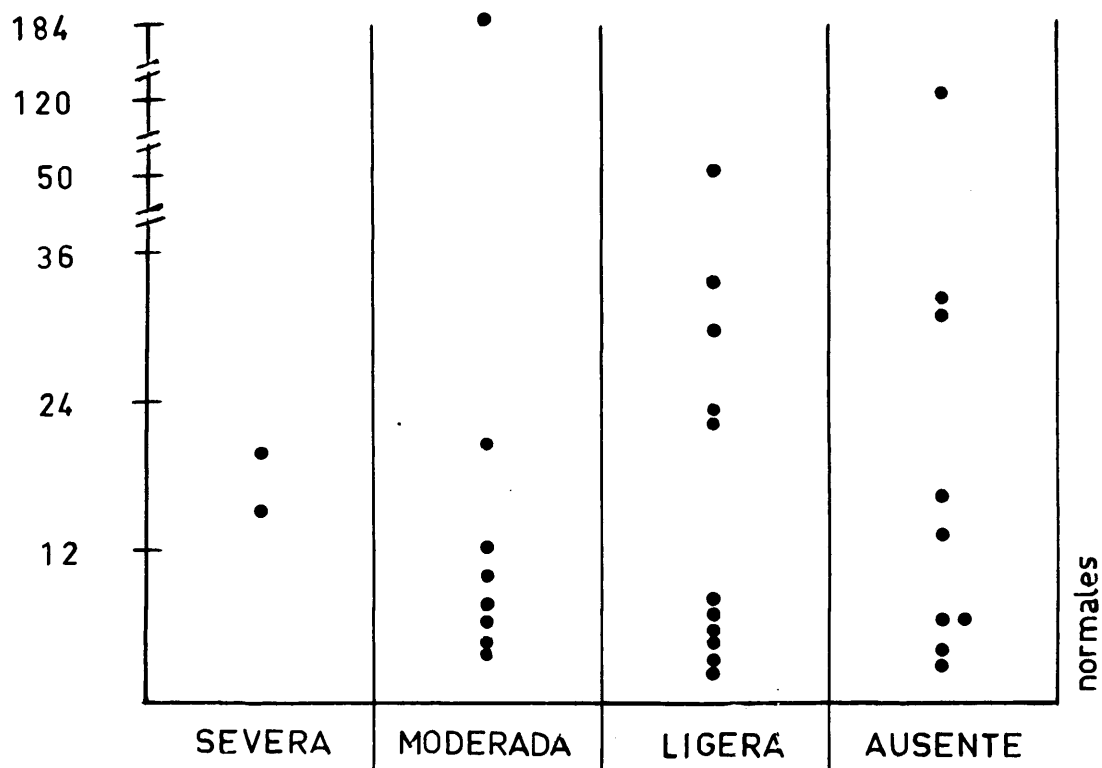


Fig: 33 \_RELACION C.P.K. SERICA CON DIAGNOSTICO  
DE HIPOTIROIDISMO. TOTAL 30 CASOS

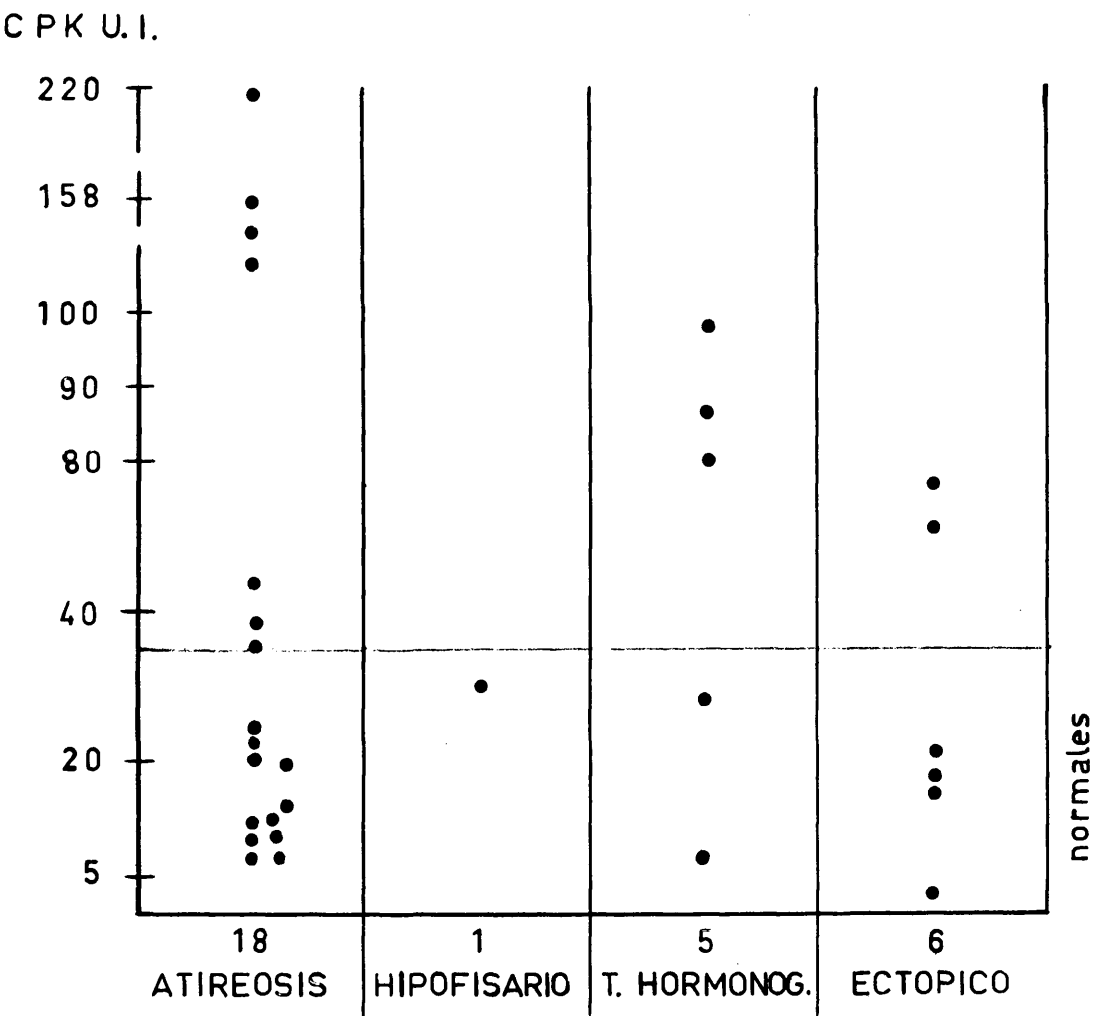




Fig:34 C. P. K. ACTIVIDAD SERICA Y GRADO DE HIPER -  
TROFIA MUSCULAR (30 CASOS)

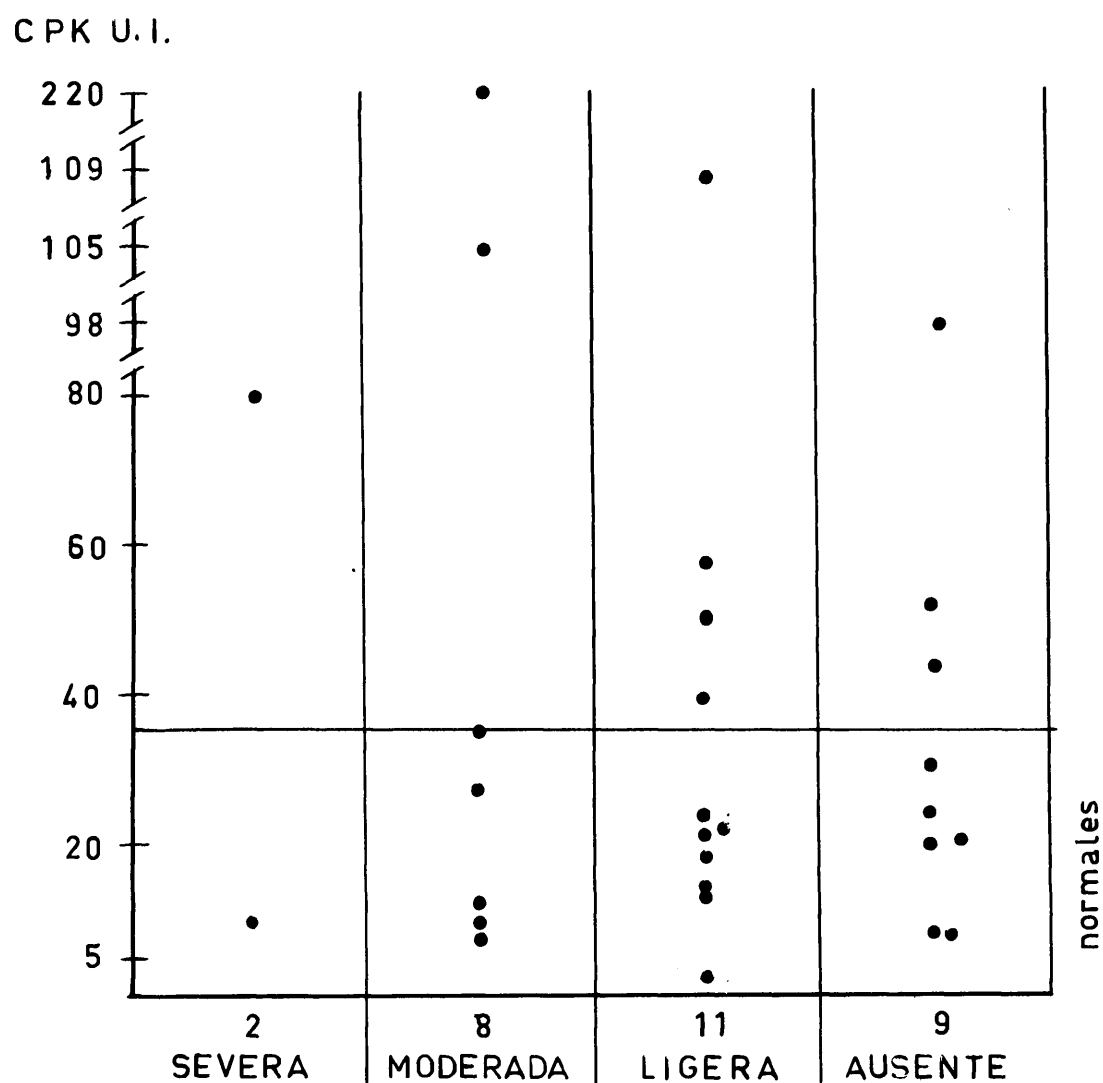
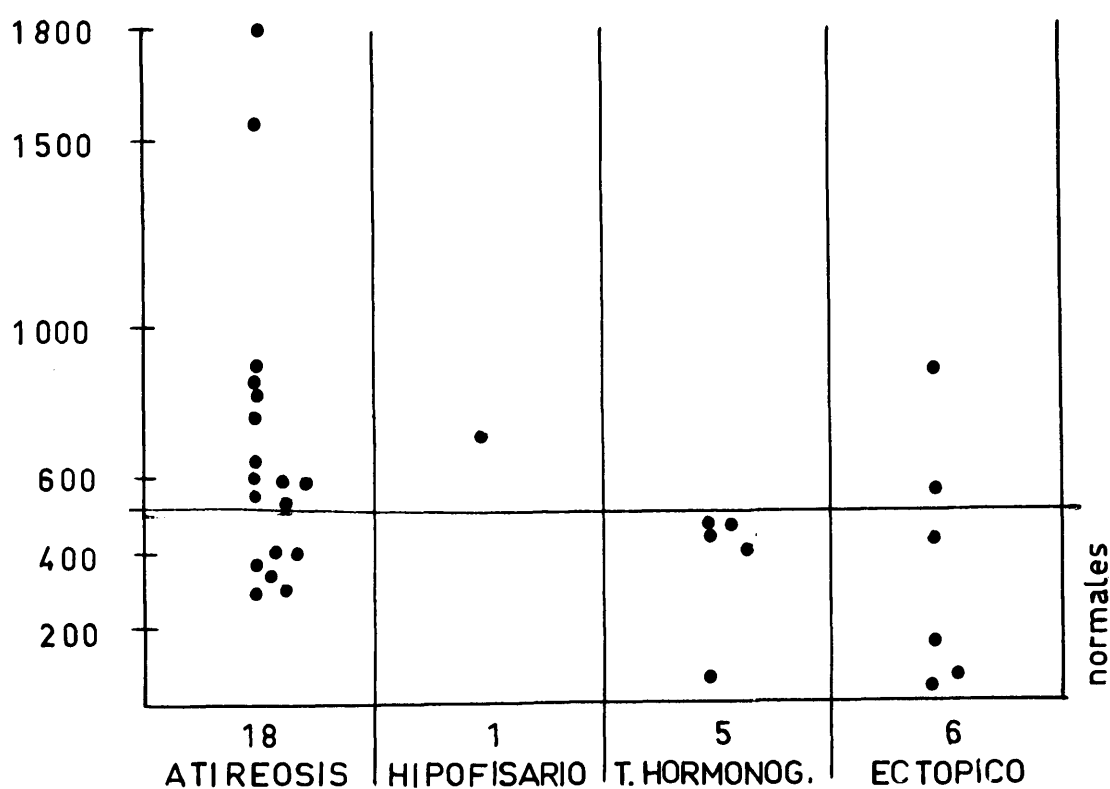


Fig: 35 RELACION L.D.H. SERICA CON DIAGNOSTICO DE  
HIPOTIROIDISMO. TOTAL 30 CASOS

L.D.H. U.I / ml.



ig: 36\_ L.D.H. ACTIVIDAD SERICA Y GRADO DE HIPERTROFIA  
MUSCULAR (30 CASOS)

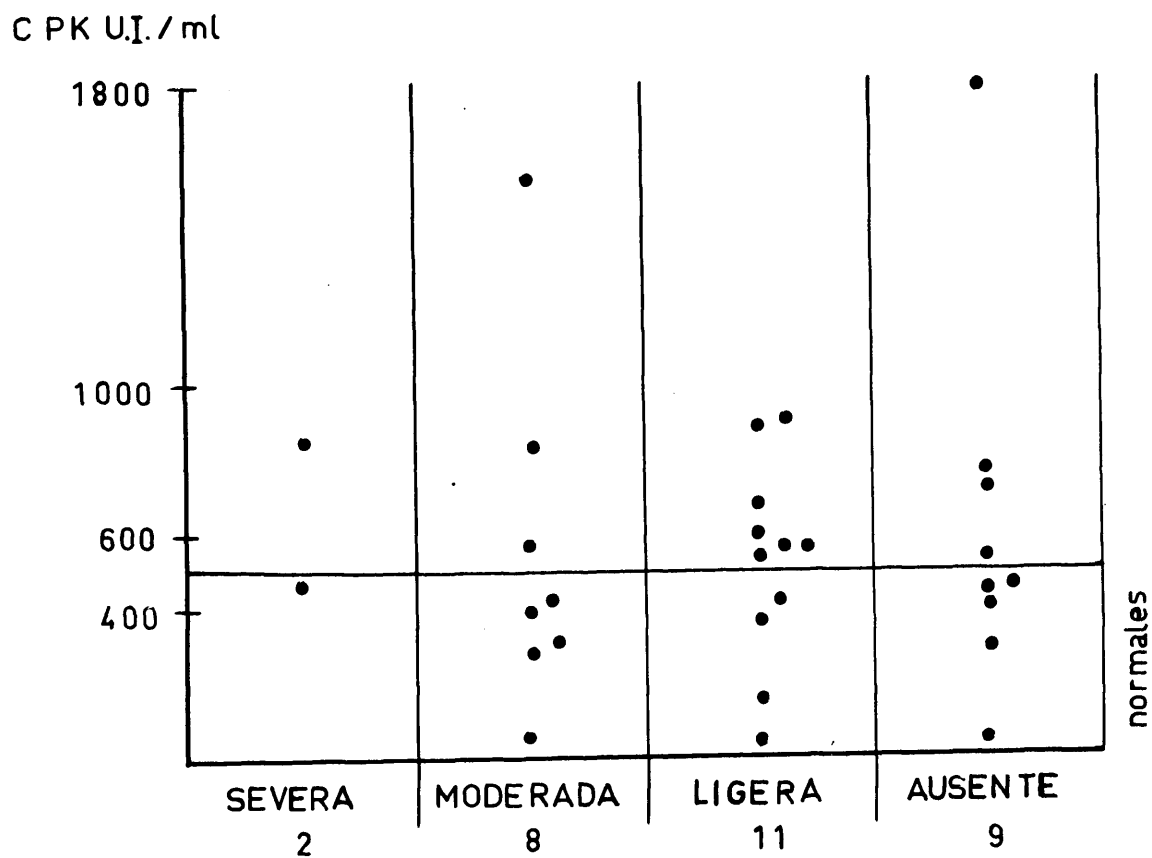
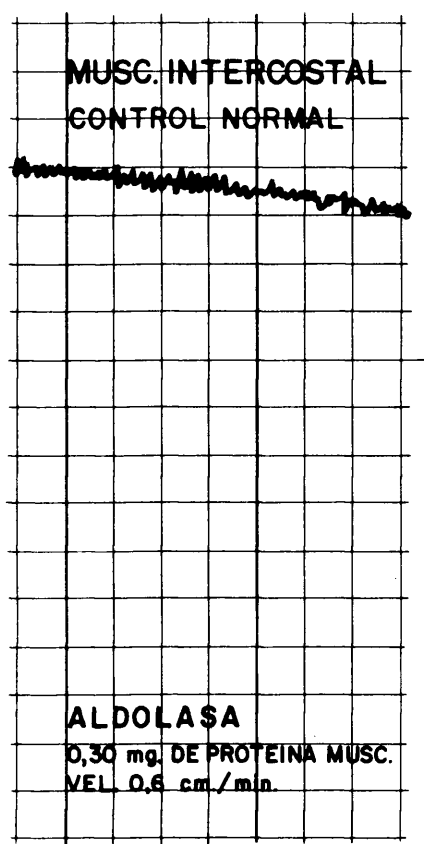
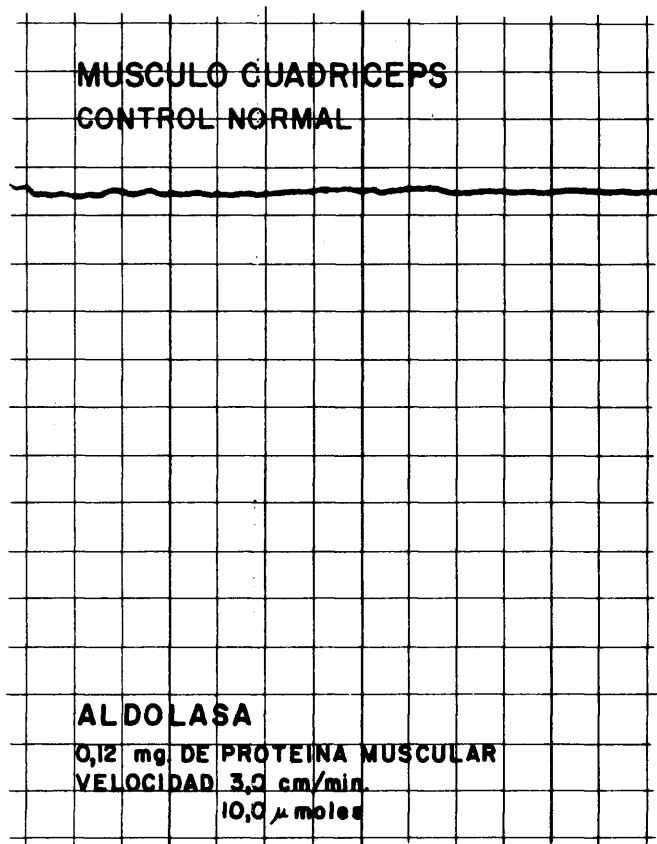


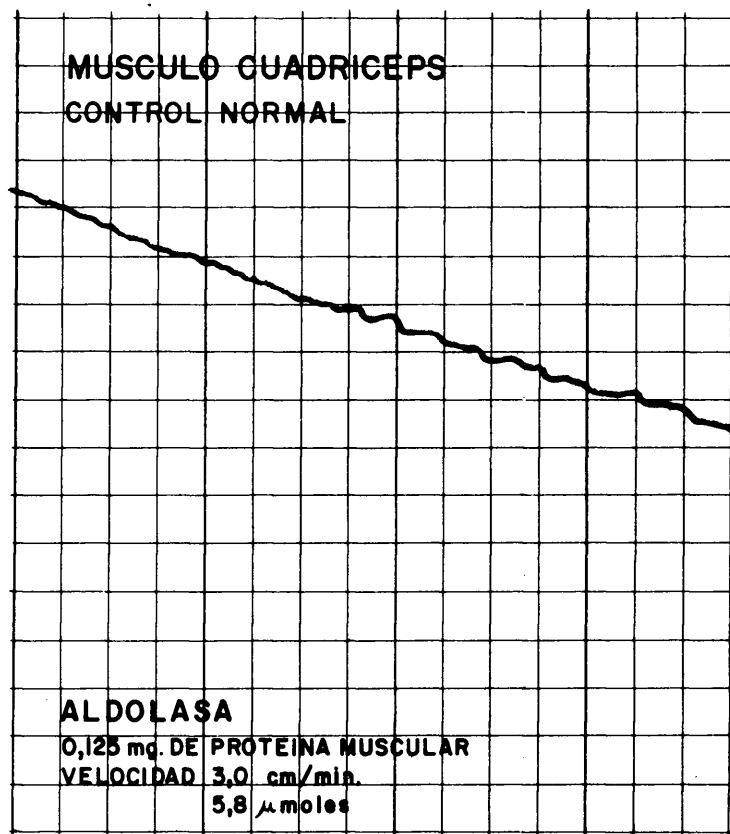
Fig.37a - ACTIVIDAD DE LA ALDOLASA EN MUSCULO. Testigos



Testigo 1

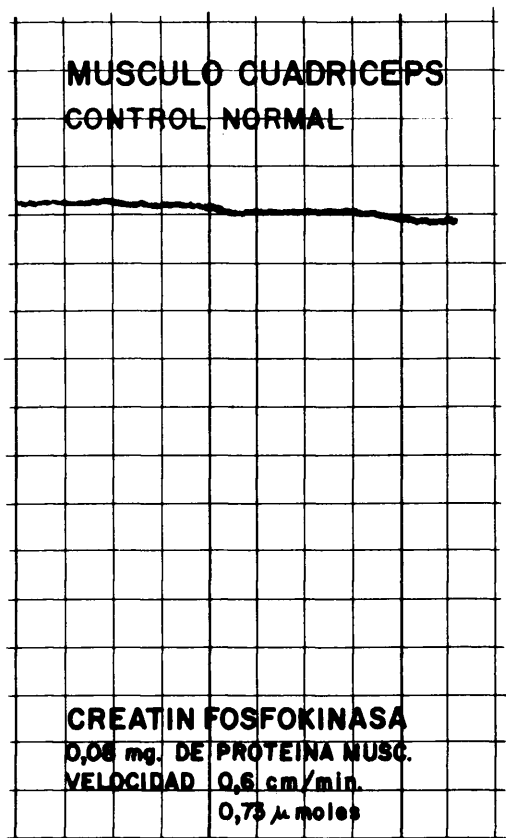


T. 3

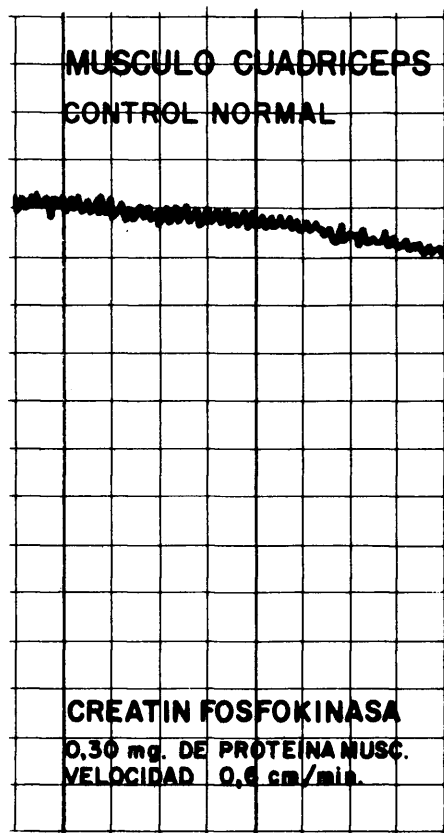


T. 4

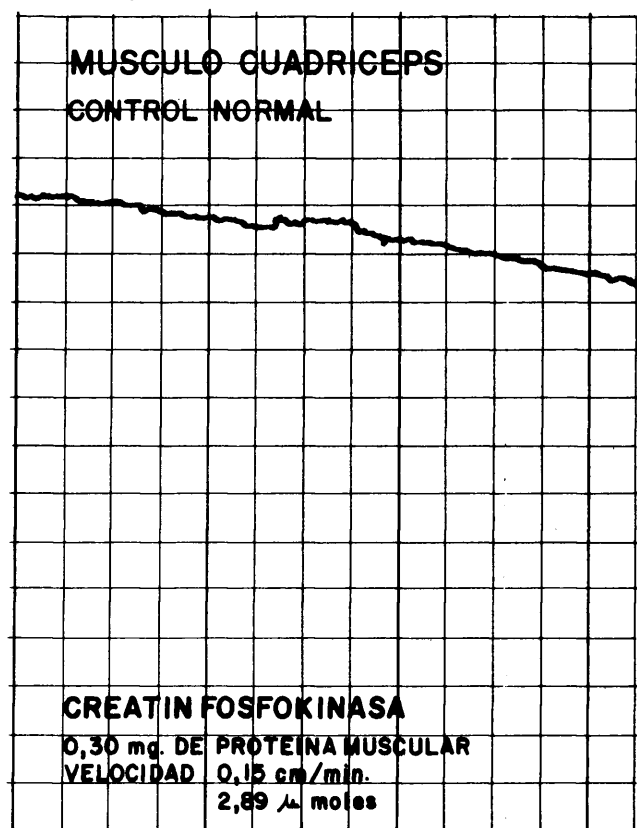
Fig.37 b. ACTIVIDAD DE LA C.P.K. EN MUSCULO. Testigos



Testigo 1

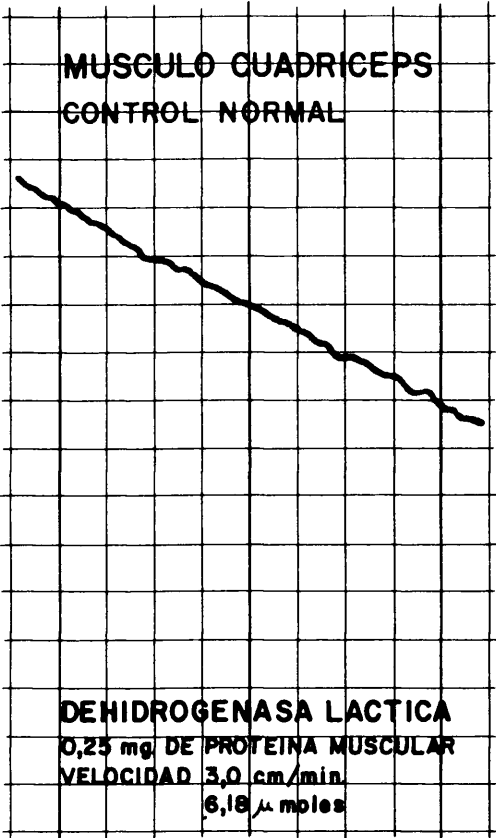


T. 3

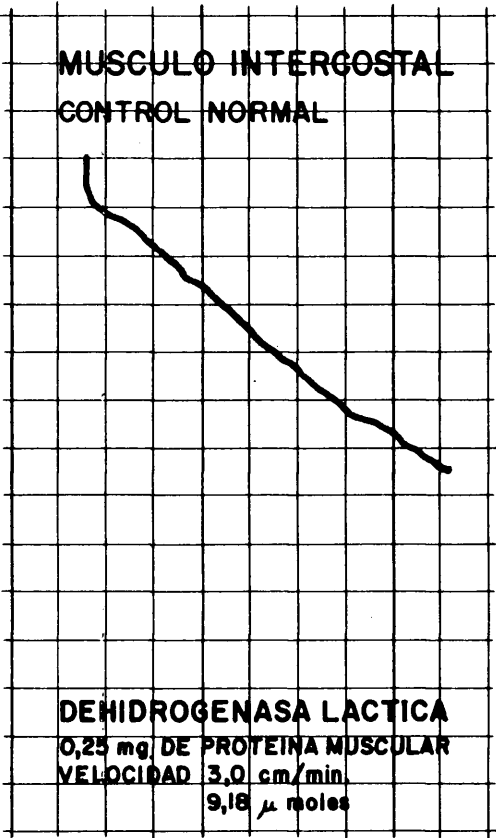


T. 4

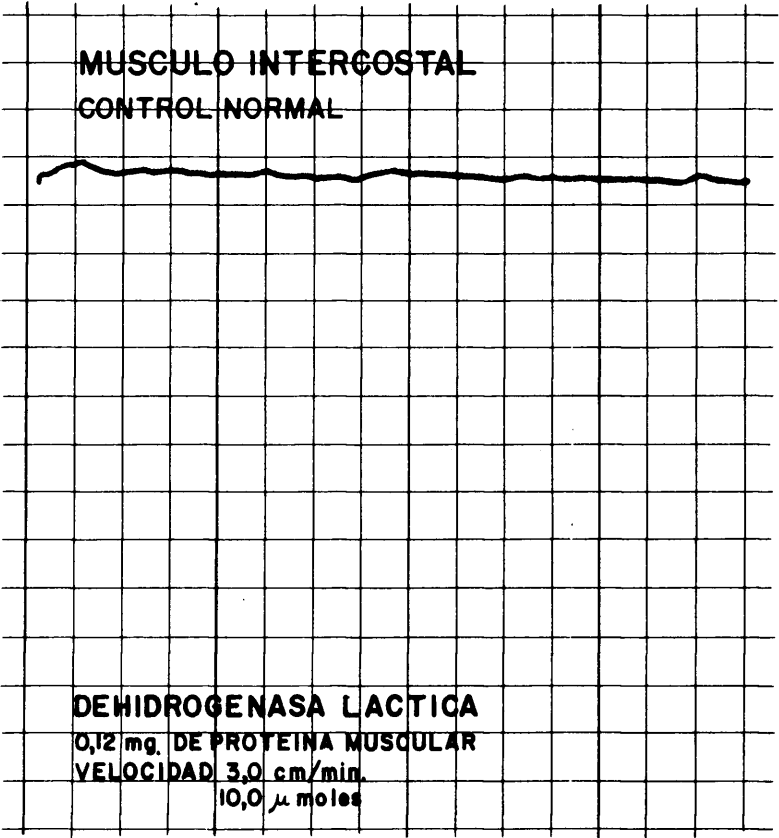
Fig.37 c - ACTIVIDAD DE LA L.D.H. EN MUSCULO. Testigos



Testigo 1



T. 3



T. 4

TABLA XVII  
**ACTIVIDAD ENZIMATICA DE LA ALDOLASA, C.P.K. y L.D.H. EN MUSCULO**

<b>Caso n<sup>o</sup></b>	<b>Aldolasa</b>	<b>C.P.K.</b>	<b>L.D.H.</b>
1	Aumentada	Aumentada	Ligeramente aumentada
2	Muy aumentada	Muy aumeritada	Aumentada
3	Aumentada	Aumentada	Aumentada
4	Aumentada	Aumentada	Ligeramente aumentada
5	Ligeramente aumentada	Ligeramente aumentada	Normal
6	Aumentada	Aumentada	Ligeramente aumentada
7	Ligeramente aumentada	Ligeramente aumentada	Aumentada
8	Aumentada	Aumentada	Normal
9	Ligeramente aumentada	Ligeramente aumentada	Ligeramente aumentada
10	Ligeramente aumentada	Ligeramente aumentada	Normal

Fig. 38 \_ ACTIVIDAD DE LA ALDOLASA EN MUSCULO

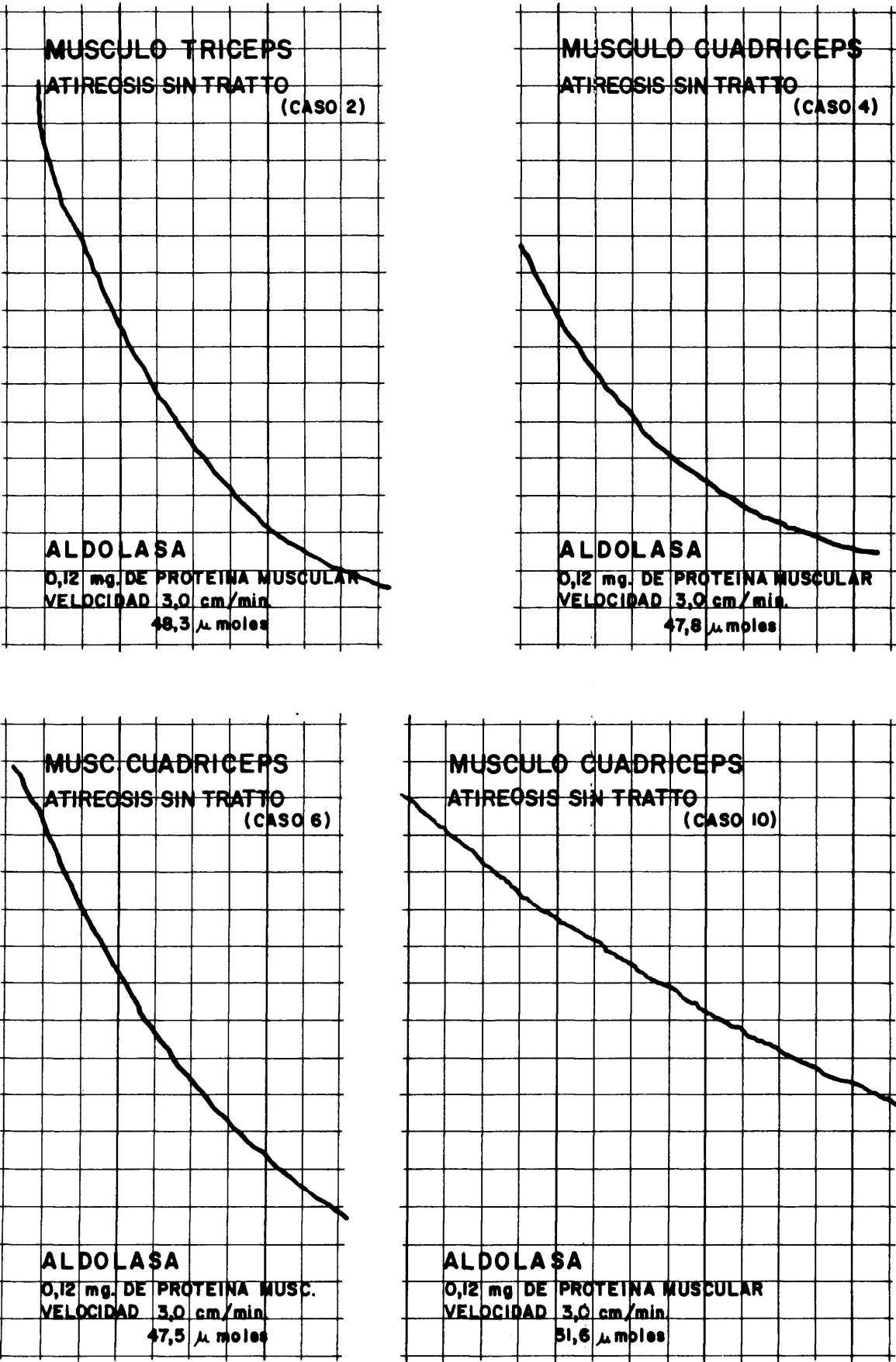




Fig. 39 \_ ACTIVIDAD DE LA C.P.K. EN MUSCULO

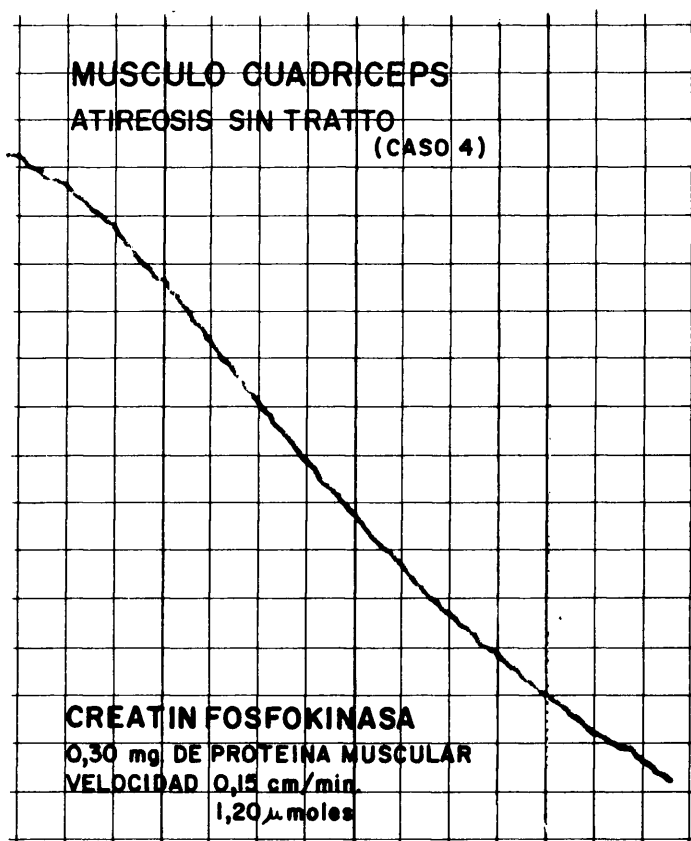
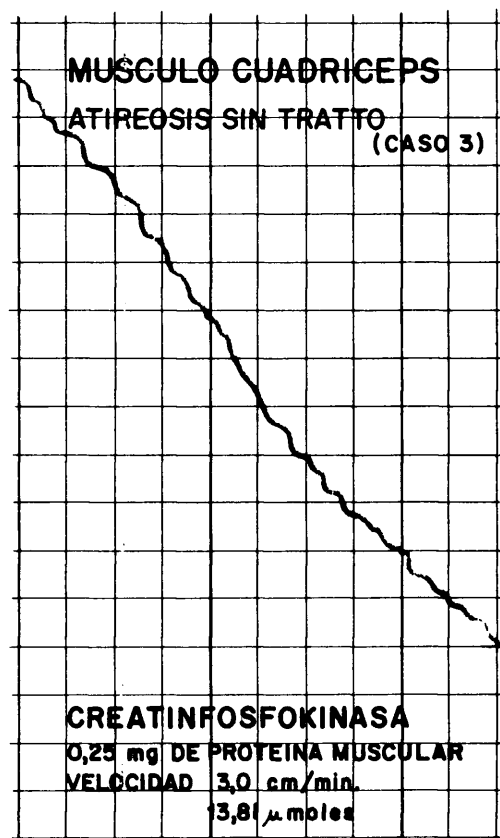
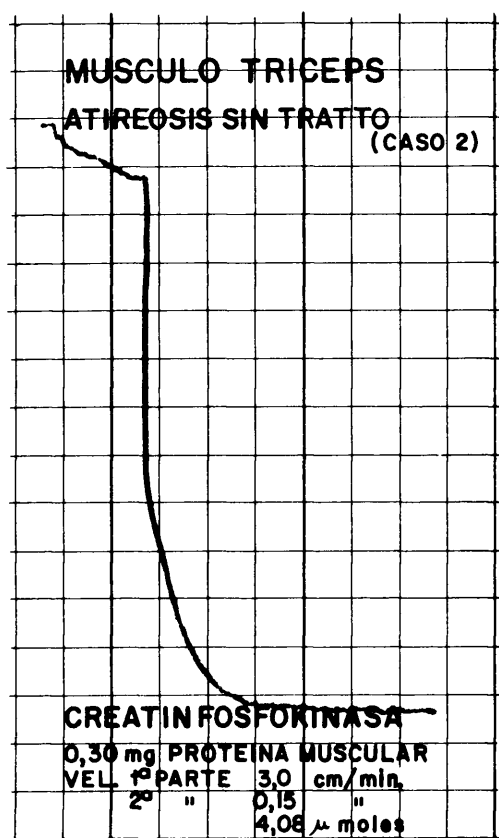
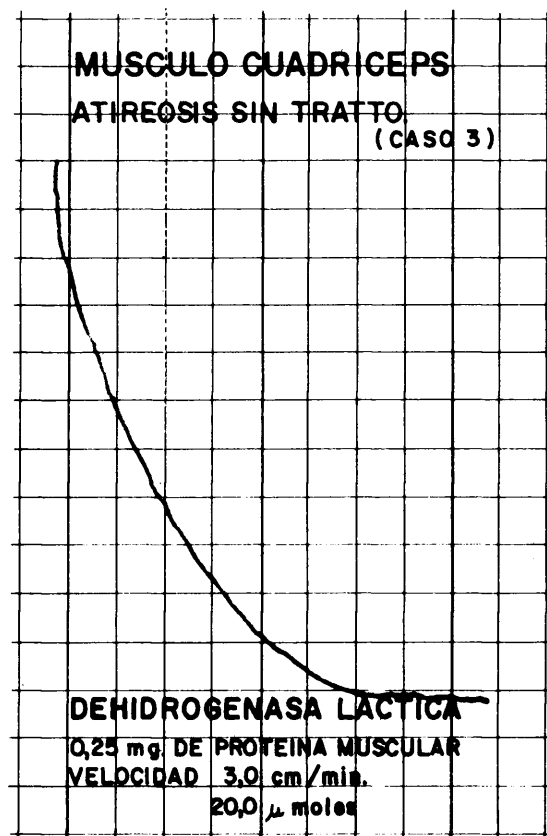
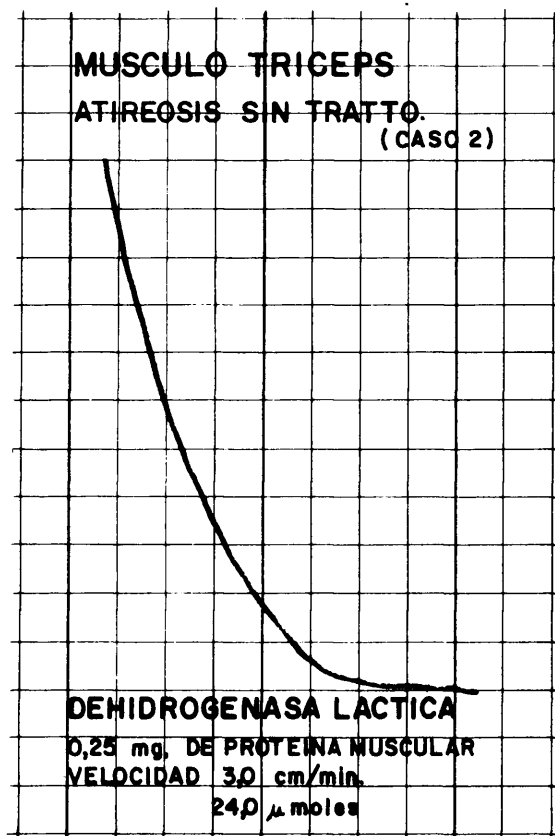
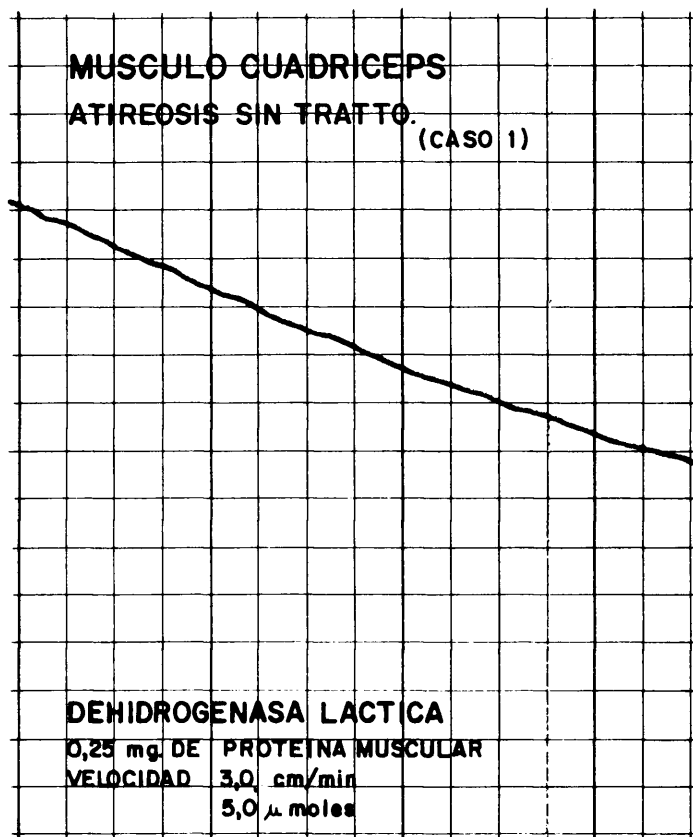


Fig. 40 - ACTIVIDAD DE LA L.D.H. EN MUSCULO



*IV*

**ESTUDIO HISTOPATOLOGICO**

#### 4. ESTUDIO HISTOLOGICO

El estudio histológico fue realizado inicialmente en los treinta niños; habiendo sido valorado según los siguientes parámetros que se resumen en la tabla XVIII.

a) Variaciones en el tamaño de las fibras en el sentido de aumento o disminución así como la desigualdad de tamaño entre ellas.

b) Valoración de los casos en que existía normalidad o irregularidad en el contorno de las fibras. Si había o no pérdida de la estriación longitudinal y/o transversal con una imagen vermiforme muy llamativa.

c) Si había o no alteraciones en el número y posición de los núcleos especialmente su aumento y desplazamiento de su posición normal.

d) Valoración del intersticio especialmente si estaba aumentado como consecuencia de infiltración mixedematosa con depósito de sustancias positivas.

e) La posible aparición de semilunas como consecuencia del depósito de material mucopolisacárido subsarcolémico.

f) Aparición de otras lesiones tal como infiltración celular, edema, lesiones degenerativas, fibrosis, etc., así como destrucción de la arquitectura normal del tejido muscular.

Según el grado de alteración histopatológica y con objeto de compararlas con otros parámetros estudiados, hemos dividido los hallazgos en las siguientes gradaciones que podemos ver en la tabla XIX.

1) El primer grado corresponde a alteraciones severas, estando presentes todas o por lo menos el 80 por 100 de las lesiones descritas.

2) El grado mínimo lo hemos considerado cuando no había más de una de las alteraciones señaladas y en los casos en que los cambios eran mínimos y de valoración incierta.

3) El grado moderado medio representa una situación intermedia entre los anteriormente citados.

De las 30 biopsias realizadas trece fueron normales (43,4 por 100). Mostra-

ron diversos grados de alteración histopatológica los 17 restantes pacientes (56,6 por 100):

De los 17 niños con alteraciones histopatológicas hemos seleccionado la iconografía de los casos más representativos que por otra parte resumen la totalidad de las lesiones señaladas.

Fig. 41.—Fibras hipertróficas y edema intersticial.

Fig. 42.—Irregularidad en el contorno de las fibras, variaciones de tamaño, alteración de la estriación, aspecto vermiforme.

Fig. 43.—Se pueden apreciar las típicas variaciones en el número y posición de los nucleos con imagen en empalizada.

Fig. 44.—Infiltración mixedematosa intersticial.

Fig. 45 a y b.—Semilunas en sección transversal y longitudinal.

Fig. 46 a y b.— Fibrosis intersticial; atrofia de las fibras y desestructuración. Sección transversal longitudinal.

Siguiendo un esquema expositivo similar al de los capítulos anteriores, analizaremos sucesivamente la relación entre las alteraciones histopatológicas y:

- a) La forma etiológica del hipotiroidismo.
- b) Enzimas séricos.
- c) Síndrome clínico muscular.

a) En la atireosis presentaron alteraciones histopatológicas el 50,5 por 100 de los casos. En los hipotiroidismos hormonogenéticos el 80 por 100 y en las distopías tiroideas el 33 por 100. Aunque dada la gran diferencia del número de casos en los tres grupos no pueden establecerse correlaciones, expresamos sin embargo su resultado en la tabla XX.

b) De los 13 casos con histología normal 5 casos tenían también la ALD, normal. De los 17 niños con alteración histopatológica 10 presentaban una ALD elevada y los 7 restantes normal.

En lo que se refiere a la CPK de los 13 casos con histología normal 7 tenían una CPK normal y de los 17 pacientes con lesiones histopatológicas sólo 6 acusaban una elevación de esta enzima.

Respecto a la LDH de los 13 niños con histología normal 7 presentaban nor-

malidad enzimática y de los 17 con alteración histopatológica 10 tenían también cifras de LDH elevadas.

Así pues la correlación entre las alteraciones histopatológicas y las enzimáticas fueron poco concluyentes; por otra parte la significación de los distintos enzimas resultó poco valorable (tabla XXI).

c) La relación entre los hallazgos histológicos y el síndrome clínico muscular muestra una buena coincidencia entre los casos de lesión histopatológica ligera y síndrome clínico leve, del orden del 76,7 por 100. Los niños con moderadas y severas alteraciones histopatológicas presentaron por el contrario una correlación muy escasa (tabla XXII).

TABLA XVIII  
HALLAZGOS AL MICROSCOPIO ÓPTICO

Caso n°	Variaciones tamaño fibras	Irregularidad de contorno fibras	Pérdida estriación longitudinal y transversal	Alteraciones nucleos, posición y n°	Aumento espacio intermiofibr. Espacios PAS +	Semilunas subsarco- lérmicos	Otras lesiones
1	No	No	No	No	No	No	No
2	Sí	Sí	Sí (l)	Sí (l)	No	Sí	No
3	Sí Ligeras	Sí Ligeras	No	No	Sí ocasio/no	No	No
4	Sí	Sí	No	No	Sí/No	Sí	No
5	Sí Discret	No	No	No	Sí/No	No	No
6	No	No	No	No	No	No	No
7	No	No	No	No	No	No	No
8	No	No	No	No	No	No	No
9	Sí	Sí	No	No	Sí/No	No	Sí
10	Sí	Sí	Sí	No	No	Acumulo mucopol.	Sí
11	No	No	No	No	No	No	No
12	Sí	No	No	No	No	No	No
13	Sí	No	No	No	No	No	No
14	No	No	No	No	No	No	No
15	No	No	No	No	No	No	No
16	Sí	Sí	Sí (t)	No	No	No	No
17	Sí	Sí	No	Sí (n° posic.	No	No	No
18	No	No	No	No	No	No	No
19	Sí ligeras	No	No	No	No	No	No
20	Sí ligeras	No	No	No	Sí/No ocasio	No	No
21	Sí ligeras	No	No	No	Sí/No ocasio	No	No
22	Sí	Sí	Sí (t)	Sí (n° posic.	No	No	Sí
23	Sí	No	Sí (t)	Sí (n° posic.	Sí/No ocasio	No	Sí
24	No	No	No	No	No	No	No
25	No	No	No	No	No	No	No
26	Sí	Sí	No	Sí (posi.)	No/Sí	Sí	Sí
27	Sí	Sí	No	No	No	No	No
28	No	No	No	No	No	No	No
29	No	No	No	No	No	No	No
30	No	No	No	No	No	No	No

l = longitudinales

t = transversales

TABLA XIX

**GRADO DE LESIONES HISTOPATOLÓGICAS**

<b>Grado de lesión</b>	<b>Nº de casos</b>
Severo	3
Moderado	5
Ligero	9
No lesión	13
<b>TOTAL .....</b>	<b>30</b>



Fig. 41  
Hale-Pas 400 X.  
Hipertrofia de las fibras.  
Edema intersticial

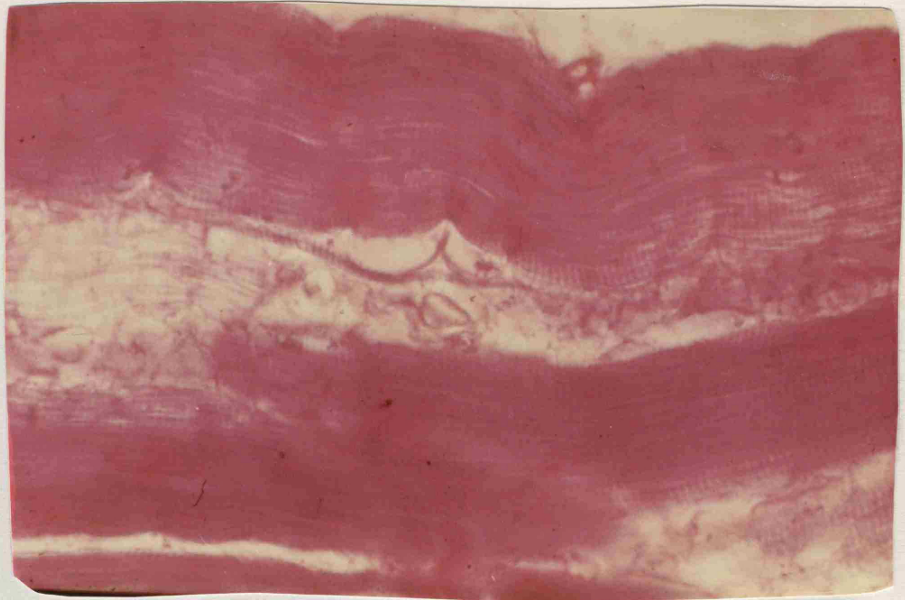


Fig. 42  
Masson 200 X.  
Fibras de contornos  
irregulares, variaciones  
de tamaño, alteración  
de la estriación

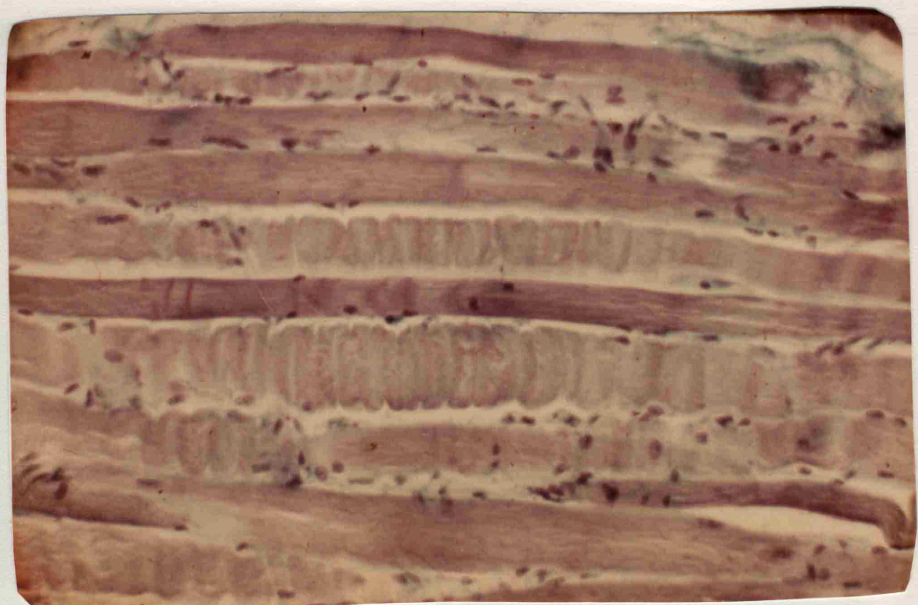


Fig. 43  
HIE 63 x  
Variaciones del  
número y posición  
de las fibras

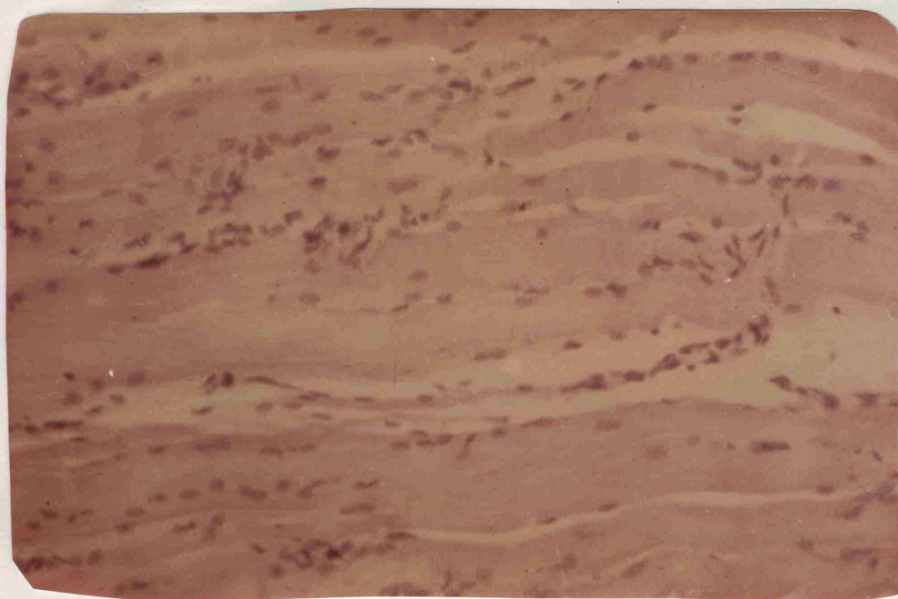


Fig. 44  
Hale-Pas 400 X  
Edema intersticial

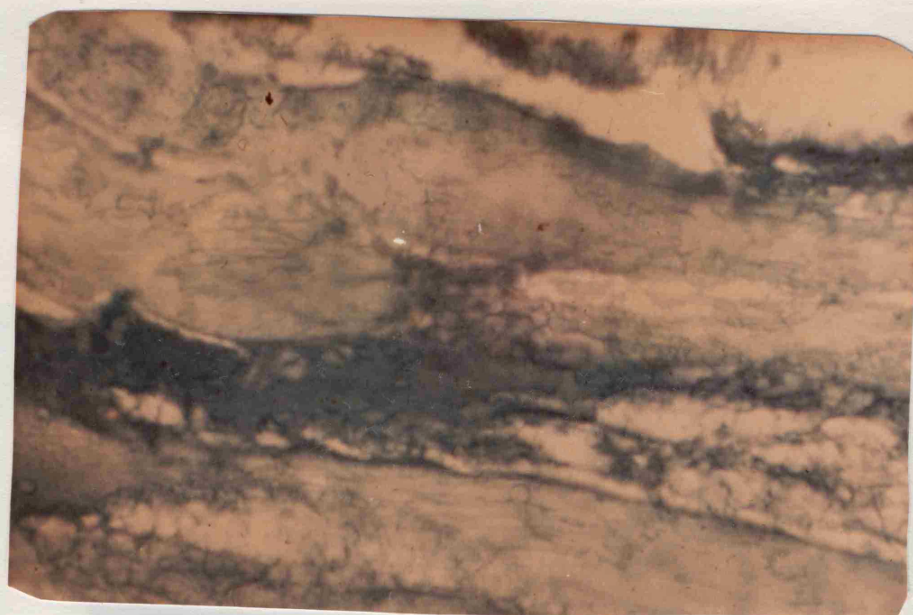




Fig. 45 a  
Hale/H 200 X.  
Secc. transv.  
Depósitos de mucopolisacáridos  
(medias lunas)

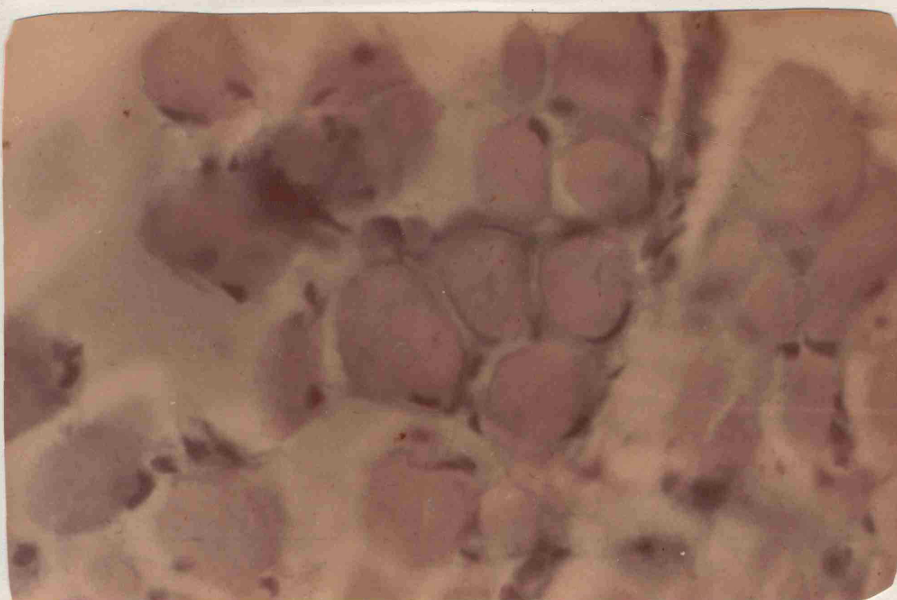


Fig. 45 b  
Id. Sección longitud.



Fig. 46 a  
Hale-Pass 63 X  
Sección longit.  
Fibrosis intersticial,  
atrofia de las fibras  
destrutturación

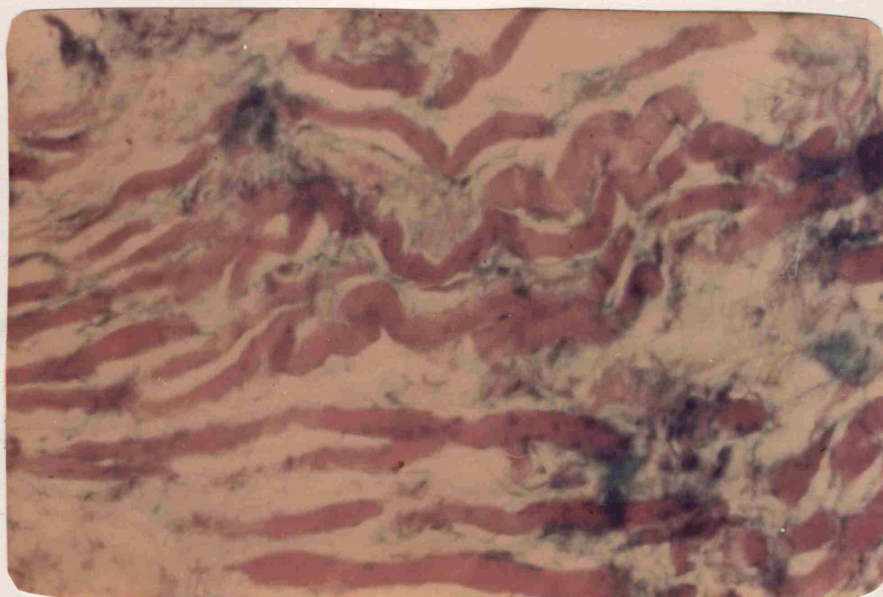


Fig. 46 b  
Id. sección trans.

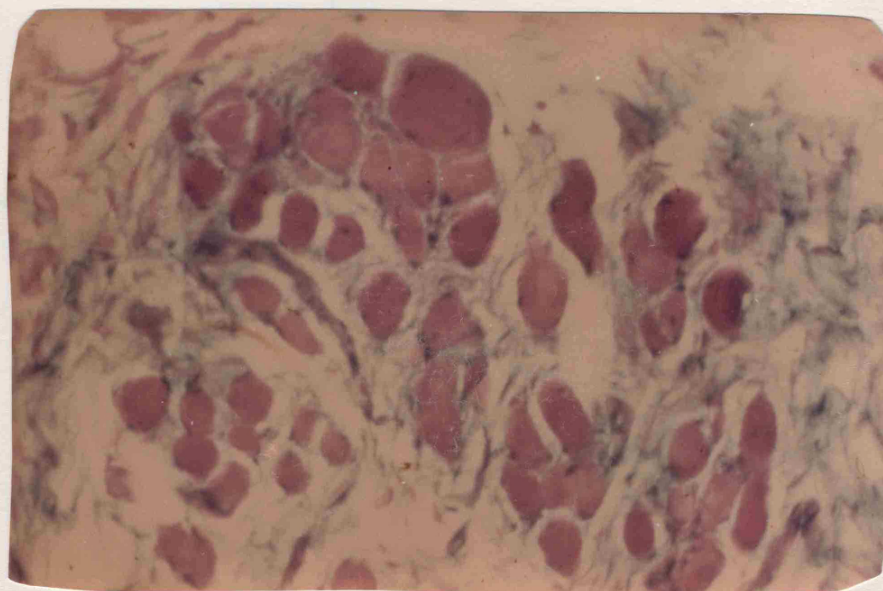


TABLA XX.

**GRADO DE LESION HISTOPATOLOGICA Y EL DIAGNOSTICO  
DEL HIPOTIROIDISMO**

Diagnóstico		Histopatología			
		Severa	Moderada	Ligera	Normal
Hipotiroidismo	Atireosis	2	3	5	8
	Hipofisario	0	0	1	0
	Trast. Hormonogénesis	0	2	2	1
	Tir. Ectópico	1	0	1	4

TABLA XXI

RELACION ENTRE EL GRADO DE ALTERACION HISTOPATOLOGICA  
CON LOS ENZIMAS SERICOS

ENZIMAS		HISTOPATOLOGIA			
Suero		grados			
		Severo	Moderado	Ligero	Normal
		Nº casos	Nº casos	Nº casos	Nº casos
ALDOLASA	N	1	3	3	5
	P	2	2	6	8
C.P.K.	N	3	2	6	7
	P	0	3	3	6
L.D.H.	N	1	3	3	7
	P	2	2	6	6

TABLA XXII

**RELACION ENTRE LAS LESIONES HISTOPATOLOGICAS Y  
EL SINDROME CLINICO MUSCULAR**

<b>SINDROME CLINICO</b>	<b>HISTOPATOLOGIA (grados)</b>			
	<b>Severo</b>	<b>Moderado</b>	<b>Ligero</b>	<b>Normal</b>
<b>Hipertrofia muscular</b>				
Severa	1	0	1	0
Moderada	0	2	2	4
Ligera	1	2	3	6
Ausente	1	1	3	3
<b>TOTAL</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>9</b>	<b>13</b>

V

EVOLUCION



TABLA XXIII  
PERIODO DE EVOLUCIÓN

a)

Tiempo de evolución

Pacientes (nº)	Evolución (años)	Pacientes (nº)	Evolución (años)
1	3	16	1
2	4	17	No
3	4	18	No
4	4	19	4
5	4	20	3
6	5	21	2
7	4	22	3/12
8	4	23	3
9	1	24	4
10	3	25	4
11	3	26	4
12	3	27	3
13	1	28	3
14	3	29	3/12
15	1	30	6/12

b)

Tiempo de evolución

	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años
Pacientes	26	25	21	21	21

TABLA XXIV  
ALDOLASA SERICA EN HIPOTIROIDISMO. EVOLUCION

Casos nº	Aldolasa	U.S.L.			
	Meses	Postratamiento		Años	
	1-3	4-6	7-12	2	3
1	12	10	7	10	10
2	12	11	6	10	12
3	13	3	10	9	10
4	12-8	8	2	8	8
5	18	10	11	6	20
6	40	13	11	16	9
7	8	3	23	2	18
8	10	16	3	16	11
9	6	4	7	—	—
10	2	5	11	3	31
11	4,7	8	10	8	8
12	2,5	10	11	10	10
13	25	—	29	—	—
14	22-12	11	26	8	—
15	19	19	11	—	—
16	23-20	8	10	—	12
17	—	—	—	—	—
18	—	—	—	—	—
19	14	10	2	23	18
20	5	5	6	25	13
21	4	4	40	42	25
22	3	—	—	—	—
23	5	9	7	7	8
24	2	10	10	2	5
25	13	3	2	12	12
26	23	23	3	8	21
27	7	1,9	2,9	5	6
28	2,5-3	6	6	3	6
29	26	—	—	—	—
30	30	28	—	—	—

## HORMONAL SUSTITUTIVO

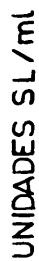


TABLA XXV  
CREATINFOSFOQUINASA SERICA EN HIPOTIROIDISMO. EVOLUCION

	C.P.K.	U.I.			
Casos	Postratamiento				
Nº	Meses			Años	
	1 - 3	4 - 6	7 - 12	2	3
1	26	12	15	10	15
2	17	10	10	30	30
3	10	20	30	29	9
4	8	6	17	10	63
5	16	16	5	10	19
6	16	5	—	6	20
7	12	7	35	16	18
8	11	8	17	40	21
9	9	20	12	—	22
10	40	40	30	16	20
11	20	6	20	12	12
12	27	2	14	30	35
13	14	30	34	—	—
14	52	40	10	24	26
15	18	18	20	—	—
16	10,9	80	3	—	30
17	—	—	—	—	—
18	—	—	—	—	—
19	17	3	9	10	8
20	80	12	12	42	50
21	10	8	60	12	—
22	50	—	—	—	—
23	10	7	49	30	30
24	17	—	10	14	16
25	34	13	18	13	—
26	11	12	12	9	34
27	11	23	19	8	10
28	21	27	20	15	27
29	10	—	—	—	—
30	22	12	—	—	—

Fig:48 EVOLUCION DE LA ACTIVIDAD C.P.K. SERICA DURANTE EL TRATAMIENTO

HORMONAL SUSTITUTIVO

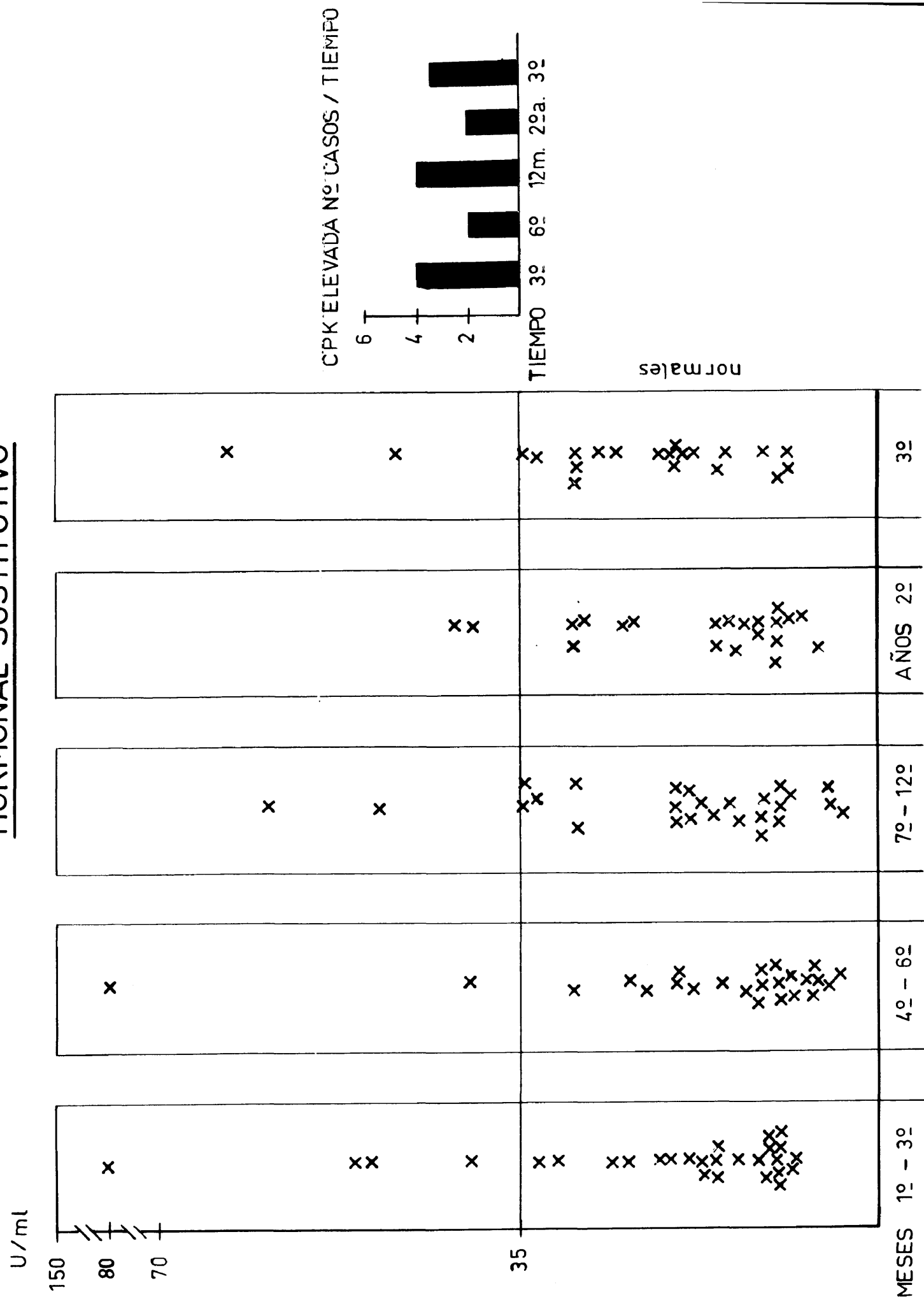


TABLA XXVI  
LACTODEHIDROGENASA SERICA EN HIPOTIROIDISMO. EVOLUCION

Casos	L.D.H. U./ml.				
	Postratamiento				
	Nº	Meses			Años
		1 - 3	4 - 6	7 - 12	2 3
1	300	500	220	380	350
2	400	400	510	300	200
3	700	650	450	120	220
4	450	200	167	383	380
5	600	600	212	700	180
6	565	500	540	380	300
7	300	86	250	500	400
8	1.600	640	200	200	500
9	300	180	280	—	—
10	191	123	148	280	400
11	222	400	400	175	275
12	115	513	400	480	400
13	550	550	590	—	—
14	990	840	460	—	—
15	520	530	550	—	—
16	580	500	400	400	400
17	—	—	—	—	—
18	—	—	—	—	—
19	460	360	200	360	440
20	500	550	200	200	200
21	450	—	870	130	400
22	300	—	—	—	—
23	100	420	530	400	400
24	310	300	300	330	330
25	840	818	178	330	420
26	600	680	480	390	400
27	560	553	153	470	300
28	540	500	330	470	400
29	340	—	—	—	—
30	410	420	—	—	—

Fig:49 \_EVOLUCION DE LA ACTIVIDAD L.D.H. SERICA DURANTE EL TRATAMIENTO

HORMONAL SUSTITUTIVO

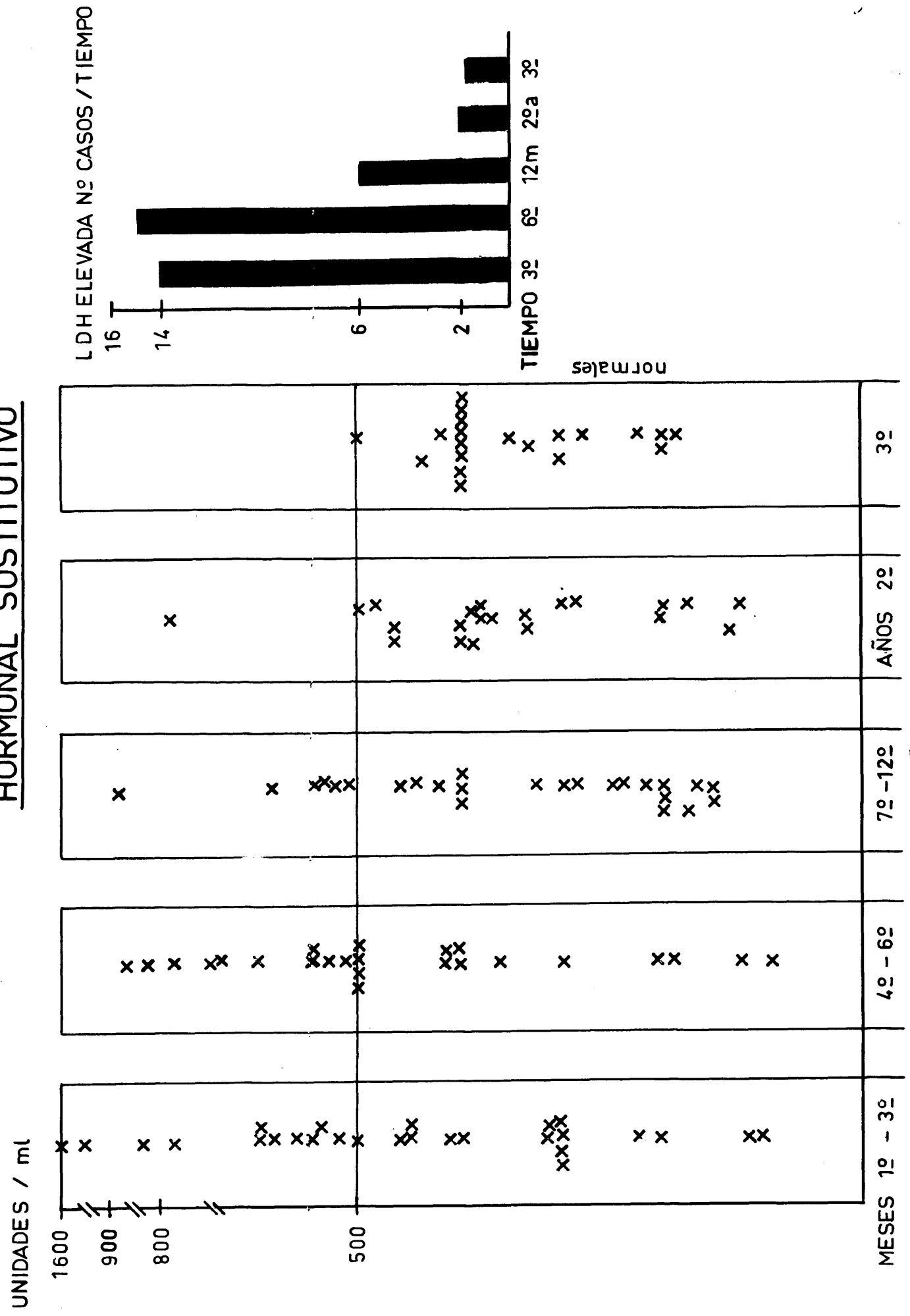


TABLA XXVII  
REFLEXOGRAMA AQUILEO EN HIPOTIROIDISMO. EVOLUCION

Casos	H.R.T. (mseg)					
	Postratamiento					
	Edad: Talla	Meses			Años	
		1 - 3	4 - 6	7 - 12	2	3
1	7/12	180	250	250	200	250
1	6/12	180	200	250	250	275
	3/12	200	200	250	300	280
	3/12	180	280	300	250	250
1		300	—	160	250	250
2	9/12	280	300	200	200	220
	7/12	380	380	300	300	300
	3/12	400	200	200	250	260
8	6/12	280	280	280	200	300
	7/12	220	220	270	180	220
3	9/12	280	—	280	320	300
	2/12	380	250	250	280	—
	7/12	300	280	250	250	280
	3/12	250	250	250	300	250
1		280	300	300	300	280
5		280	300	250	300	300
	1/12	300	280	250	—	—
	3/12	280	—	—	—	—
	1/12	150	250	250	280	300
3		280	230	250	230	240
2	1/12	280	180	250	220	350
5		300	280	300	280	250
	10/12	300	280	300	280	250
	3/12	300	280	300	290	300
2		300	240	250	280	250
6		240	240	250	240	380
3		320	240	250	210	290
6		260	280	280	240	280
	2/12	280	—	—	—	—
	9/12	280	280	—	—	—



Fig. 50 - EVOLUCION REFLEXOGRAMA

( 1er mes postratamiento )

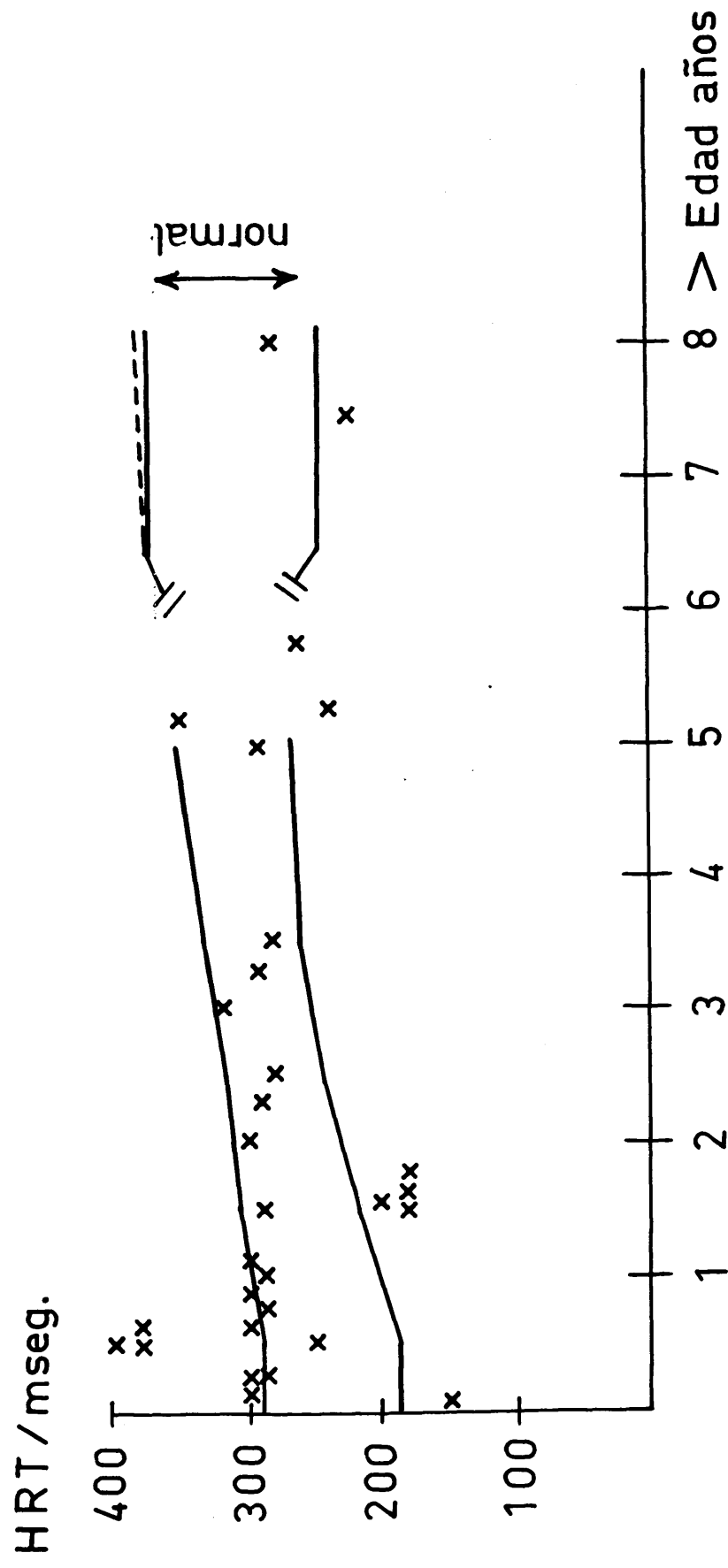
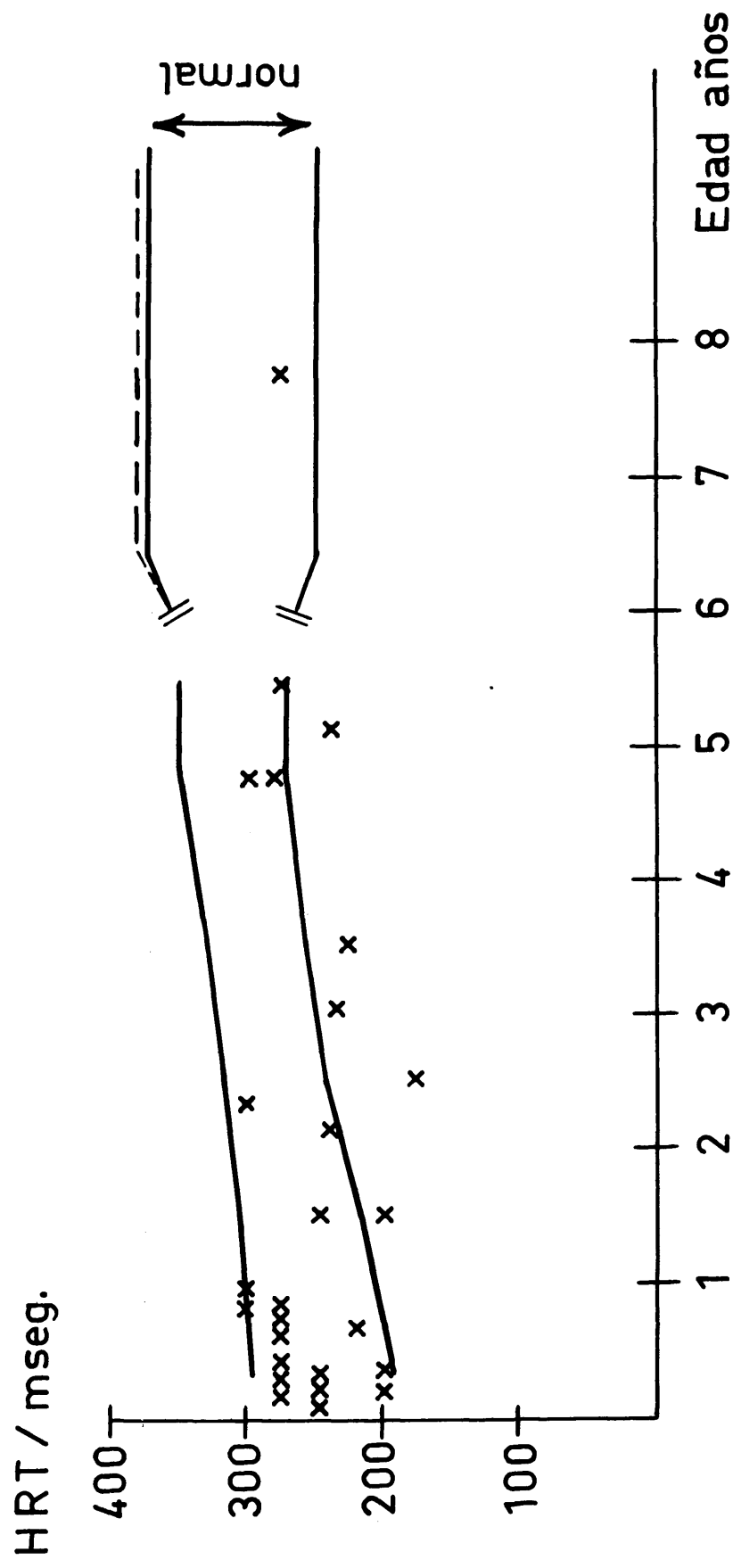


Fig. 51 -

EVOLUCION REFLEXOGRAMA

( 3 meses postratamiento )



## 5. EVOLUCION POSTRATAMIENTO

Valoramos en este apartado la evolución de los casos tras la terapéutica hormonal señalada en el capítulo correspondiente. El tiempo que ha durado la terapéutica oscila entre 3 meses y 5 años; la mayor parte de los pacientes, 21 sobre 30 fueron controlados durante más de 3 años. Dos casos los perdimos de vista (Tabla XXIII a y b).

El control evolutivo se realizó sobre el síndrome clínico muscular, enzimas séricos, histopatología y reflexograma aquileo.

### 5.1.—SINDROME CLINICO MUSCULAR

La desaparición de la hipertrofia muscular en los casos que era manifiesta, así como de la restante sintomatología clínica, ocurrió en los tres primeros meses en el 87,7 por 100 de los niños y antes de los 6 meses en los restantes casos.

### 5.2.—ENZIMAS SERICOS

La ALD se controló en su evolución en períodos de 1 a 3; 4 a 6, 7 a 12, y 24 a 36 meses. En los tres primeros meses persistía elevada en el 64,2 por 100. Entre el 4º y 6º mes sólo estaba aumentada en el 15 por 100. Tabla XXIV y Fig. 47.

La CPK continuó alta en el 64,28 por 100 en los tres primeros meses; de los cuatro a seis meses seguía estando elevada en el 15 por 100 de los niños; esta elevación aún persistía en un 9,5 por 100 entre los 24 y 36 meses. (Tabla XXV y Fig. 48).

La LDH persistía aumentada durante los 3 primeros meses en el 46,4 por 100 ; entre los 7 y 12 meses en un 28,5 por 100; de 12 a 24 meses en un 9,25 por 100 y de los 24 a los 36 meses en un 2,1 por 100. (Tabla XXVI y Fig. 49).

### 5.3.—HISTOPATOLOGIA

Sólo pudimos seguir la evolución histopatológica en los casos 2 y 3. El control evolutivo se realizó a los 6 y 7 meses de iniciado el tratamiento. El estudio histopatológico fue normal en ambos casos; en dicho momento también existía normalidad clínica y enzimática.

#### 5.4.—REFLEXOGRAMA AQUILEO

Fue realizado siguiendo el mismo patrón cronológico que los enzimas (tabla XXVII).

En la fig. 50 podemos ver que sólo en tres de los 30 casos persistía un HRT alargado después del primer mes, lo que supone una normalización del 90 por 100. En la fig. 51 se aprecia que el HRT se había normalizado en el 100 por 100 de los casos antes de los tres meses, incluso 5 niños lo tenían acortado.

Hay que reseñar que en los casos 20, 21 y 23 el HRT se volvió a alargar por encima de los límites normales, aunque es de sospechar un tratamiento irregular parcialmente interrumpido por la familia.

## **X. DISCUSION DE LOS RESULTADOS**

La discusión de los resultados la vamos a hacer por separado para cada uno de los parámetros objeto de nuestro estudio, clínico, bioeléctrico, enzimático e histopatológico.

### **1.—SINDROME CLINICO MUSCULAR**

La frecuencia de hipertrofia muscular en nuestra serie ha sido de 66,6 por 100, algo superior a las señaladas en otras series consultadas en las que ha oscilado entre el 30 y 60 por 100 (12, 181, 183, 190, 262) (\*).

El síndrome de KDS ha estado presente sólo en dos casos. Resulta difícil comparar esta frecuencia con la señalada en la literatura ya que de los 31 casos, de KDS que hemos recogido no nos permiten establecer una estimación comparativa.

En un solo caso, el número 2 aparece pseudomiotonía. La frecuencia es baja comparada con otras publicaciones (61, 114, 132) si bien hay que señalar que estas publicaciones se refieren fundamentalmente a adultos. Este fenómeno es excepcional en la infancia y nosotros no lo hemos recogido en el reflexograma, hecho que se menciona en otras publicaciones (42, 148, 149).

No hemos tenido ningún caso con atrofia muscular severa, si bien un niño presentaba una forma menor localizada en el deltoides.

Los grupos musculares más afectados han sido los de las extremidades inferiores como es habitual; pero también hemos visto con bastante frecuencia la participación de los músculos paravertebrales hecho que apenas ha sido constatado en otras publicaciones (3, 23, 32).

La mayor frecuencia y grado de afectación muscular ha correspondido a los niños mayores de 4 años, lo que confirma la conocida relación entre la afectación muscular y el tiempo de evolución de la enfermedad.

La relación con otros parámetros como ya hemos visto en el capítulo precedente no ha sido muy significativa.

---

(\*) Nos limitamos a dar el número de la bibliografía ya que los autores y el año se han especificado en la primera parte.

## 2.—ESTUDIO BIOELECTRICO

Discutiremos por separado los resultados del reflexograma aquileo y del electromiograma.

### 2.1 *Reflexograma aquileo*

La frecuencia de las alteraciones encontradas (93,1 por 100) coinciden con la mayoría de las referencias bibliográficas (36, 42, 145, 151, 160, 209, 219, 221, 232, 255).

La comparación entre el HRT y la función tiroidea demostró un buen índice de correlación con la captación  $I_{131}$ . Esta correlación no era tan buena con el PBI y el test de Hamolsky lo que ha sido constatado en algunas publicaciones (74, 85, 221, 233) si bien otras señalan una buena correlación (27, 62, 160).

En nuestra serie el HRT ha tenido muy irregulares y parecidas relaciones con los 3 enzimas estudiados. Algunos autores señalan una cierta correspondencia con la CPK y ALD (10, 61, 217).

### 2.2 *Electromiograma*

La frecuencia de un EMG patológico en los casos que fue realizado resultó del 20 por 100. Las alteraciones encontradas han sido siempre de tipo miógeno resultando discordante con alguna publicación que habla de alteración neurógena, (220).

El tipo de lesiones EMG resultó muy variado e inespecífico aunque superponibles sólo en parte a las descripciones bibliográficas (183, 262).

Las correlaciones con otros parámetros en los casos en que hicimos EMG fueron muy poco evidentes si bien hay que tener en cuenta el corto número de pacientes en que se investigó. Las publicaciones al respecto coinciden sobre este punto (59, 132, 144, 172, 220).

## 3.—ESTUDIO ENZIMATICO

Analizaremos también por separado la discusión de los resultados de los tres enzimas estudiados en el suero y en músculo.

### 3.1 Enzimas séricos

La ALD estaba elevado en 53,3 por 100 de nuestra casuística lo que coincide con otras publicaciones (93, 235).

La CPK la encontramos aumentada en un 40 por 100, cifra inferior a las señaladas en otras series (10, 61, 98, 216) si bien algunas de éstas se refieren tan sólo a 6 y 8 enfermos (61, 217) por otra parte se han publicado cifras más bien bajas (109, 110). La gran dificultad para comparar las diferentes publicaciones radica en la disparidad de las técnicas empleadas en la determinación (73).

La LDH estaba aumentada en el 50 por 100, lo que coincide con otros resultados (43, 99, 122).

Si consideramos en conjunto los tres enzimas vemos que ya uno u otro estaban aumentados en 21 de los 3 niños (70 por 100) con una frecuencia ligeramente superior a la miopatía clínica.

La correlación con los otros parámetros también han resultado inciertos especialmente con la función tiroidea hecho que por otra parte ya había sido señalado (61, 73, 97, 217).

### 3.2 Enzimas en músculo

La valoración de los resultados de los enzimas en el músculo resulta muy difícil de establecer ya que sólo fueron estudiados en 10 casos. Sin embargo es de destacar que estaban alterados en los 10 niños, incluso en algunos con enzimas séricos normales e histopatología poco significativa, lo que apoya la idea sustentada por diversos autores acerca de la prioridad de las alteraciones enzimáticas musculares (3, 8, 122, 240).

## 4.—HISTOPATOLOGIA

El tipo de lesiones encontradas han sido muy diversas y de diferente grado similares a las reseñadas en la bibliografía (9, 112, 205, 240) aunque no hemos visto necrosis importantes ni fagocitosis señaladas en algunos trabajos (44, 175, 176, 207, 240). El hallazgo de semilunas ha sido algo inferior al de otras series (3, 130, 240).

La frecuencia de las alteraciones histológicas (56 por 100) es menor que la del síndrome clínico y bioeléctrico y relativamente coincidente con las alteraciones enzimáticas séricas.

Las correlaciones con los restantes parámetros tampoco han resultado muy coincidentes. Es de presumir que los estudios histoquímicos y con microscopia electrónica que nosotros no hemos podido realizar y que constituyen un camino de futuro permitan extraer conclusiones más válidas en este terreno.

## 5.—EVOLUCION POST-TRATAMIENTO

Coincidiendo con lo señalado por la mayor parte de los autores (12, 181, 183, 190, 262) las alteraciones clínicas musculares desaparecen en los 3 primeros meses del tratamiento y no vuelven a reaparecer si se sigue correctamente.

Los enzimas séricos y concretamente la ALD y la CPK se normalizaron en el 85 por 100 de los casos entre el 4º y 6º mes hecho que coincide con otros trabajos (61, 97, 122); si bien se señala que su normalización puede suceder en los tres primeros meses (10, 99, 216).

La LDH bajó a cifras normales en el 71,5 por 100 de los niños entre el 7 y 12 mes; en el segundo y tercer año aún había un 9,5 y 2,9 por 100 respectivamente con cifras altas.

Hay que llamar la atención que en algunos casos después de normalizarse las cifras, se produce una nueva elevación lo que puede ser atribuido a que como consecuencia del tratamiento se produce una situación hipertiroidica de grado variable pues es bien sabido que en el hipertiroidismo los enzimas musculares pueden estar elevados (73, 139, 253).

En todo caso consideramos que la valoración de los enzimas séricos para juzgar de la evolución terapéutica tiene una significación muy restringida.

El reflexograma aquileo se normalizó en el 90 por 100 de los niños en las cuatro primeras semanas y en gran parte de ellos antes de las 2 primeras lo que coincide con los hallazgos de la mayor parte de las publicaciones (139, 160, 221, 232, 255), razón por la que se propone esta técnica como la más válida para juzgar de la evolución de estos pacientes. Esto tiene una aplicación práctica en el sentido de que sino se normaliza en el tiempo señalado quiere decir que estamos dando dosis bajas.



## XI. CONCLUSIONES

En un análisis de la frecuencia o relación e importancia de los parámetros estudiados llegamos a las siguientes conclusiones:

1.—El síndrome clínico muscular es obviamente el más objetivamente demostrable sobre todo si se explora cuidadosamente a los pacientes, ya que existen formas mínimas que pueden pasar desapercibidas. Su correlación con los otros parámetros es poco manifiesta.

2.—El estudio enzimático tiene significación de miopatía inespecífica. La frecuencia de su alteración está alrededor del 50 por 100 y su correlación es igualmente poco significativa.

3.—Las alteraciones patológicas, aunque evidentes, no son específicas de miopatía hipotiroidea. Su correlación con otros parámetros es irregular. Sin embargo, sí hay relación entre la intensidad de las alteraciones histopatológicas y el tiempo de duración de la enfermedad.

4.—De todos los parámetros estudiados es sin duda alguna el electroquileograma el más útil y seguro para juzgar del diagnóstico precoz y de la evolución terapéutica de la miopatía hipotiroidea, por las siguientes razones: a) es de fácil realización técnica cuando se tiene cierta experiencia. b) las alteraciones encontradas son con mucho superiores al de los otros parámetros. c) su correlación es ligeramente superior. d) su normalización tras el tratamiento es muy precoz, de pocas semanas, lo que es importante en orden a la valoración de la dosificación.

En resumen consideramos que el electroquileograma es un método de estudio útil para juzgar del diagnóstico precoz y de la evolución de la miopatía hipotiroidea.

## XII. BIBLIOGRAFIA

- (1) ABBULLAH F., PENNINGTON R.J.: "*Ribonucleasas in normal and dystrophic human muscle.*" Clin. Chim. Acta, 20: 365, 1968.
- (2) ADAMS R.D., DENNY BROWN D., PEARSON C. M.: "*In disease of muscle: A study in pathology 2nd. ed.*" Hoeber Medical Book, Parper & Row. New York 1962.
- (3) AFIFI A., NAJJAR, S.S., et al.: "*The myopathology of the Kocher-Debré-Semelaigne Syndrome.*" J. Neur. Sci. 22: 445, 1974.
- (4) AIKAWA J.K.: "*Nature of mixedema: alteration in the serum electrolyte concentration and radio-sodium space and in exchangeable sodium and potassium contents*". Ann. Intern. Med. 15: 564, 1941.
- (5) ALAJOUANINE Tb., NICK, J.: "*De l'existence d'une myopathie d'origine hypothyroïdienne.*" París Medical, 129, 346, 1945.
- (6) ANDERSEN H.J.: "*Hipotiroidismo: En "enfermedades genéticas y endocrinas de la infancia"*". Lytt I. Gardner Edit. Salvat, Barcelona, 1971, pág. 246.
- (7) ANDRE THOMAS, CHESNI Y DARGARSIES S. S-A.: In "*The neurological examination of the infant*". R.C. Mac Keith, P.E. Porlani, E. Clayton-Jones, Eds., Little Club Clinics in Developmental Medicine, nº 1 (National Spastic Society). London, 1960.
- (8) ANGELINI C.: "*Miopatía tireotóxica ed ipotiroidea-studio biochimico ed istopatologico.*" Riv. Pat. Nerv. Ment. 91: 123, 1970.
- (9) ANNAMALAY A.L., FERNANDEZ, M.P.: "*Muscular hypertrophy due to juvenile hypothyroidism, an unusual and curable complication.*" Clin. Pediatrics. 9: 638, 1970.
- (10) AQUARON R.: "*Serum creatin phosphokinase in thyroid disorders.*" Ann. Endocrinol. (París) 32: 142, 1971.
- (11) ASBOE - HANSEN G., IVERSEN K., WICHMAN R.: "*Malignant exophthalmos: muscular changes and thyrotropin content in serum.*" Acta Endocr. (Kbh) 21: 376, 1952.

- (12) ASTROM K.E., KUGELBERG E., MULLER R.: "*Hypothyroid myopathy.*" Arch. Neurol. 5: 472, 1961.
- (13) AVANZINI G., CACCIA M.: "*Neuropathy and myopathy in hypothyroidism.*" International Congress Series. Excerpta Medica 186: 57, 1969.
- (14) AVERA J.W., OVERHOLT G.M.: "*Achilles tendon remanagement of thyroid disorders.*" Amer. Pract. 13: 251, 1962.
- (15) BAI K.I., SUBHA K.V., VIJAYALAKSMI B.: "*The Köcher Debré-Semelaig-ne syndrome, a case report.*" Indian. Pediatr. 8: 852, 1971.
- (16) BANK W. L., ROWLAND L.P., IPSEN J.: "*Amino acids of plasma and urine in diseases of muscle.*" Arch. Neurol., Chicago, 24: 176, 1971.
- (17) BARKER G.B.: "*Determination of protein bound iodine.*" J. Biol. Chem., 173: 715, 1948.
- (18) BARKER G.B., HUMPHREY M.J., SOLEY M.H.: "*The Clinical determination of protein-bound iodine.*" J. Clin Invest. 30: 55, 1951.
- (19) BASCHIERI L., BENEDETTI G., LUCA F.: "*Evaluation and limitations of the perchlorate test in the study of thyroid function.*" J. Clin. Endocr. 23: 786, 1963.
- (20) BECKETT E.B., BOURNE G.H.: "*Acid and alkaline phosphatases in normal and diseased human muscle.*" Acta Anat. (Basel), 35: 326, 1958.
- (21) BEISNHERZ J. et al.: "*Method for determination of muscle aldolase.*" Z.Z. Naturforsch. 8b: 555, 1953.
- (22) BELL G. D.: "*On diagnosis of thyroid disease.*" Letters to Ed. Amer.J. Med. Ass. 181: 2-171, 1962.
- (23) BERGOUIGNAN M., VITAL Cl., BATAILLE J.M.: "*Les myopathies hypothyroidiennes. Aspect cliniques et histopathologiques.*" Press. Med. 75: 1551, 1967.
- (24) BERGMEYER H. U., BERNET E., HESS B.: "*Lactic dehydrogenase.*" In "Methods of enzymatic analysis". Acad. Press. New York & London 1965, pág. 736.
- (25) BERGMEYER H.U.: "*Muscle creatin kinase activity.*" In "Methods of enzymatic analysis". Acad. Press. New York & London 1965, pág. 859.

- (26) BLOOMER H.A., KYLE L. H.: "*Mixedema: A revaluation of clinical diagnosis based on 80 cases.*" Arch. Int. Med. 104: 234, 1959.
- (27) BOWERS C.I., GORDON D.L., SEGALOFF A.: "*The myxedema reflex in infants and children with hypothyroidism.*" J. Ped. 54: 46, 1959.
- (28) BROWN J. C.: "*Repetitive stimulation and neuromuscular transmission studies Thyroid disorders.*" In "Disorders of voluntary muscle" 3rd. ed. J.N. Walton. Ed. Churchill Livingston, London, 1975, pág. 958.
- (29) BRUCK F.: "*Ueber einem fall von congenitaler makroglossie kombiniert mit allagameniner wahrer muskelhy pertrophie.*" Deut. Mediz. Wochenschr. 15: 229, 1889.
- (30) BRUNS F. et al.: "*Studien Ober die Ursachen des enzymverlustes des geschädigten zelle.*" Klin. Wochenschr. 39: 342, 1961.
- (31) BUCHANAN D.: "*A case for diagnosis.*" Pediatrics 18: 1.013, 1956.
- (32) BUGÉ A., MARTIN M.: "*Manifestations musculaires de l'hypothyroidie.*" Rev. Practicien 14: 2.167, 1968.
- (33) BULLARD H. H.: "*On the interstitial granules and fat droplets of striated muscle.*" Amer. J. Anat. 14: 1, 1912.
- (34) BUTENANDT D.: "*Serum enzyme activity in hypothyroidism.*" Amer. J. Med. Sci. 4: 285, 1968.
- (35) CAO A. et al.: "*Serum creatine-phosphokinase isoenzymes in congenital hypothyroidism.*" J. Pediatr. 78: 134, 1971.
- (36) CANLORBE P., CHERNEUX A.: "*Le reflexogramme achilleen chez L'enfant.*" Press. Med. 73: 2.877, 1965.
- (37) COLLADO O.F. et al.: "*Analisis de la evolución terapéutica en 16 casos de hipotiroidismo.*" Bol. s Ped. Madrid 17: 25, 1970.
- (38) CORCOS V.: "*Hypertrophies musculaire du myxoedeme congénitale.*" Arch. Franc. Pediatr. 11; 398, 1954.
- (39) CORTIN G. et al.: "*Prolactin activity in juvenile hypothyroidism and precocious puberty.*" Pediatrics 50: 881, 1972.

- (40) CROSS H.E. et al.: "*Familial agritous cretinism accopanied by muscular hypertrophy 41.*" 413, 1968.
- (41) CULLINGS G.: In "*Handbook of histopathological and histochemical tecni-ques*" 2nd. Butterworths. London, 1963, pág. 233.
- (42) CHANEY W.C.: "*Tendon reflexes in micedema, a valuable sid in diagnosis.*" 3. Amer. Med. Ass. 82: 2.013, 1924.
- (43) CHETOW B.S., MOTTO G.S., SHAH J. H.: "*Biochemical profile of abnor-malities in hypothyroidism*". Amer. 3. Clin. Pathol. U.S.A., 61: 785, 1974.
- (44) DARRE H. et al.: "*Hypertrophie musculaire generalisee du nourrisson et hy-poathyroidie congenitale. (syndrome de Debré-Semelaigne).*" Rev. Neurol. París 72: 249, 1939.
- (45) DEBRE R., SEMELAIGNE G.: "*Nourrisson ayant lèspect d'une myopatie pseudo-hypertrohique generalisée.*" Bol. Soc. Péditr., París, 1925.
- (46) DEBRE R., SEMELAIGNE G.: "*Hypertrophie musculaire generalisée du pe-tite enfant.*" Bull. Soc. Ped. París, 33: 699, 1934.
- (47) DEBRE R., SEMELAIGNE G.: "*Syndrome of diffuse mucular hypertroph in infants causing atletic appearance.*" Amer. J. Dis Chil. 50: 1.351, 1935.
- (48) DE LA BALSE F.A. et al.: "*Male hypogonadism in hypothiroidism.*" J. Clin. Endocrinol, 22: 212, 1962.
- (49) DEN HARTGOG J. W.A., NEIJER A.E.F.H., DE JONG J.M.B.V.: "*A dys-trophylike miopathy in thyroidectomized rabbites.*" J. Neurol. Sci. 6: 301, 1968.
- (50) DEHERRIPON H., FOURNIER S., BOQUET J.M.: "*Hipoathyroidie et syn-drome myopathique hipertrophique chez un enfant de 4 ans.*" J. Sci. Med. Lille, 71: 207, 1953.
- (51) DENNY-BROWN D.: "*The histological features of striped muscle in relation to its functional activity*". Proc. Roy. Soc. B. 104: 371, 1929.
- (52) DENOYEYELLE M., DE GRAILLY M., SIRAND.: "*Myxoedeme et hiper-trop musculaire generalisée.*" Bull. Soc. Pédiat., París. 36: 590, 1938.
- (53) DICKENS F., SALMONY D.: "*Effects of thyrid hormones in vitro tissue res-piration, oxydotive phosphorilation and the swelling of mittochondria.*" Bio-chem J., 64: 645, 1956.

- (54) DREYFUS J.C. et al.: "*Activités enzymatique du muscle humain. Recherches sur la biochimie comparées de l'hormone normale et myopathique et du rat.*" Clin. Chim Acta. 1: 434, 1956.
- (55) DUBOWITZ V. and PEARSE A.G.E.: "*Reciprocal relations between phosphorylase and oxidative enzymes in skeletal muscle.*" Nature (London) 185: 701. 1960.
- (56) DUBOWITZ V. And PEARSE A.G.E.: "*Enzymic activity of normal and diseased human muscle: a histochemical study.*" J. Path. Bact. 81: 365, 1961.
- (57) DUBOWITZ V., PEARSE A.G.E.: "*Muscle biopsy: A modern approach.*" W. B. Saunders Co. London, 1973, pág. 34.
- (58) DUBOWITZ V.: "*Histochemical aspects of muscle disease.*" In "Disorders of voluntary muscle" 3rd. ed. J.N. Walton. Churchill Livingstone, London, 1974, pág. 310.
- (59) DYCK P. J., LAMBERT E.H.: "*Polyneuropathy associated with hypothyroidism.*" J. Neuropathol. Exp. Neurol. 29: 631, 1970.
- (60) EBASHI S., TOYOKURA Y., MOMOI H. and SUGITA H.: "*High creatine phosphokinase activity of sera of progressive dystrophy patients.*" H. Biochem (Tokyo) 46: 103, 1959.
- (61) EKBOM K., Hed A., HERDESTAM L.: "*The serum creatine phosphokinase activity and the Achille reflex in hyper and hypothyroidism.*" Acta. Med. Scand. 179: 433, 1966.
- (62) EMRICH D., MARANGIU F.: "*El registro del reflejo aquileo como auxiliar diagnóstico en las miopatías.*" Medicina Alemana VII, 69, 1966. Trad, española de Detsch. Med. Wschz, 91: 3, 1966.
- (63) ENGEL W.K.: "*The essentiality of histo and cytochemical studies of skeletal muscle in the investigation neuromuscular disease.*" Neurology 12: 778, 1962.
- (64) ENGEL A.G.: "*Thyrotoxic and corticosteroid-induced myopathies.*" Mayo Clin. Proc. 41: 785, 1966.
- (65) ENGEL A.G., GOMEZ M.R.: "*Congenital myopathy associated with multifocal degeneration of muscle fibres.*" Trans. Am. Neurol. Ass. 91: 222, 1966.

- (66) ENGEL A.G., GOMEZ M.R.: "*Nemalina (Z disc) myopathy: observations of the origin, structure and solubility properties of the nemaline structures.*" J. Neuropath Exp. Neurol. 26: 610, 1967.
- (67) ENGSTROM W.V., MASON H.L.: "*The excretion fo 17-Kesosteroids in patienns with huperthyroidism and mysedema.*" J. Clin. Endocr. 4: 517. 1944.
- (68) ESHCAR J., ZIMMERMAN H.J.: "*Creatine phosphokinase in disease.*" Am. J. Med. Sci. 272, 1967.
- (69) EVERED D., Hall R.: "*Hypotiroidism.*" Brit. Med. J. 1: 290, 1972.
- (70) FAMBURG B.L., CAULETELS J.B.: "*Calcium trasport by isolated serco-plasmic reticulum of skeletal muscle of the hypothyroi rat.*" Abstracted, Clin. Res. 16: 513, 1968.
- (71) FESSEL W.J.: "*Myopathy of hypothyroidism.*" Ann. Rehum, Dis. 27: 590, 1968.
- (72) FINCHAN R.W., CAPE C.A.: "*Neuropathy in mixedema A study of sensory nerve conduction in the upper extremities.*" Arch. Neurol. 19: 464, 1968.
- (73) FLEISCHER G.A., MC CONAHEY W.M., PANKOW M.: "*Serum cratine ki-nase, lactic dehydrogenase, ande glutamico oxalaacetic transaminase in thy-roid diseases and pregnancy.*" Mayo Clin. Proc. 40: 300, 1965.
- (74) FOGEL R.L. et al.: "*Achilles tendon reflex test (photogram) as a mesaure of thyroid function.*" N. Y. State e. Med. 62: 1.159, 1962.
- (75) FRANKS R.C., SEMEEL R.S.: "*Juvenile hypothyroidsism and precocious tes-ticular maturation.*" J. Clin. Endocrinolo. 23: 805, 1963.
- (76) FOWLER P.B.S., BANIM S.O., IKRAM H.: "*Prolonged reflex in anorexia nervosa.*" Lancet 2: 307, 1972.
- (77) FURUKAWA T. and PETER J.B.: "*Muscular dystrophy and other miopat-hies troponin activity for actomosin from skeletal muscled.*" Arch. Neurol. Chicago, 221: 290, 1971.
- (78) FURUKAWA T. and PETER J.B.: "*Muscular distrophy and other miopat-hies troponin activity for actonyosin from skeletal muscled.*" Arch. Neurol. Chicago, 221: 290, 1971.

- (79) GALDO A., CRUZ M.: "*Exploración clínica en Pediatría*". II, 3a ed. Quesada, Granada, 1965.
- (80) GARCIA-BONELL L. and GARCIA BONUEL.: "*Conective tissue and the pentose phosphate pathway in normal and denervated muscle.*" *Nature*, London, 213: 913, 1967.
- (81) GARCIN R. et al.: "*Syndrom thonsenien et syndrome myxoedemateux cliniquement associés. Debut simultane e evolution parallele. Etude clinique*". *Rev. Neurol Paris*, 64: 59. 1936.
- (82) GAUTIER C.F., PADYKULA H.A.: "*Cytochemical studies of the A.T. Pases of skeletal muscle fibres.*" *J. Histoche*, 10: 661: 1962.
- (83) GAUTIER C.F., PADYDULA, H.A.: "*Cytochemical studies of fiber types in skeletal muscle. A comparative study of the mammalian diaphragm.*" *J. Cell. Biol.* 28: 333, 1966.
- (84) GAYLORD S.F.: "*Prolonged Achilles reflex.*" *New Engl. J. Med.* 268, 739, 1963.
- (85) GENNES L., DESCHAMPS H.: "*Reflexogramme achilléen test de la fonction thyroïdienne.*" *Press. Med.* 69: 1.543, 1961.
- (86) GESELL A., AMATRUDA C.: "*Developmental diagnosis Normal and abnormal child development. Clinical methods and practical applications*" 2nd. ed. P.H. Hober, New York) London, 1974.
- (87) GILLI G. Et al.: "*Miyopatia hpotiroides pseudohupéstrofica.*" *Arch. Ital. Pediatr.* 26: 169, 1968.
- (88) GILSON W.E.: "*Achilles reflex recording with a simple photomicrograph.*" *New England. J. Med.* 260, 1.027, 1959.
- (89) GIOVANNUCCI L.L.: "*Le syndrome di Kocher debré Semelaigne. Hipotroidismo e hipertrofia muscolare, (descrizione de tre casi)*" *Min. Pediatr.* 22: 1.101, 1970.
- (90) GODET-GUILLAIN J., FARDEAU M.: "*A clinical, histological and ultrastructural study of a case of hypothyroid myopathy.*" *Excerpta Med. Fond.* 186: 57, 1969.
- (91) GOLARZ N., BOURNE G.H., RICARDONS H.D.: "*Histochemical studies on human muscular dystrophy*". *J. Histochem. Cytochem.* 9: 132, 1961.



- (92) GOLD H.K., SPANN J.F. jr, BRAWNBALD E.: *"Influence of the thyroid state on the intrinsic contractile properties of isolated skeletal muscle abstracte"* Clin. Res. 16: 266, 1968.
- (93) GOLDIN D.N.: *"The musculo-skeletal features of hypothyroidism."* Clinical review. Postgrad. Med. J. 47: 611, 1971.
- (94) GOODING G.T.: *"Prolonged ankle reflex"*. Brit. J. Clin. Pract. 23: 40, 1969.
- (95) GORI Z., TANCHERONI W., CAO A.: *"Ultrastructural features of the muscle fibers in congenital hypothyroidism."* Virchows. Arch. Pathol. Anat. 354: 223, 1971.
- (96) GOTO I., NAGAMINE M. and KATSUKI S.: *"Creatine phosphokinase isoenzymes in muscles, human fetus and patients."* Arch. Neurol. 20: 314, 1969.
- (97) GRAIG F.A., ROSS G.: *"Serum creatine phosphokinase in thyroid disease. Metabolism."* 12: 57, 1963.
- (98) GRAIG F.A., SMITH J.C.: *"Serum creatine phosphokinase activity in altered thyroid states."* J. Clin. Endocrinol. Metab. 25: 732, 1965.
- (99) GRIFFITHS P.D.: *"Creatine-phosphokinase levels in hypothyroidism."* Lancet, 1: 894, 1963.
- (100) GREULICH W.W. and PYLE S.I.: *"Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist"*, and ed. Stanford University Press, Stanford, California, 1959.
- (101) GUSTAFSSON R. et al.: *"The relations between the structure and activity of rat skeletal muscle mitochondria after thyroidectomy and thyroid hormone treatment."* J. Cell, Biol. 26: 555, 1965.
- (102) HAGNENAN J., Lefevre J., KAUFFMAN H.: *"Etude clinique, électrique et humorale d'un syndrome endocrinomusculaire Hypothyroïdisme, galvanotomie généralisée modifications de la cholinestérase sanguine."* Bull. Soc. Med. Hop. (Paris) 55: 994, 1939.
- (103) HAGER-MALEJA B., DROZDZ M., SZCZEPANSKI Z.: *"Attempt at appraising the diagnostic usefulness of the determination of creatine phosphokinase, aldolase, and lactic dehydrogenase activity in serum in pediatric diseases."* Pol. Tyg. Lek. 25: 2020, 1970.

- (104) HALL V.E., LINDSAY M.: *"The relation of the thyroid gland to the spontaneous activity of the rat."* Endocrinology. 22: 66, 1938.
- (105) HAMOLSKY M.W., STEIN M., FREEDBERG, S.S.: *"The thyroid hormone-plasma protein complex in man. A new in vitro method for study of uptake of labeled hormonal components by human erythrocytes."* J. Clin. Endocr. 17: 33, 1957.
- (106) HAMOLSKY M.W., GOLODETZ A., FREEDBERG A.S.: *"The plasma protein-thyroid hormone complex in man: Further studies on the use of the in vitro red blood cell uptake of <sup>131</sup>I-triiodothyronine as a diagnostic test of thyroid function."* J. Clin. Endocr. 19: 103, 1959.
- (107) HAYEK A., MALDOF F., CRAWFORD J.D.: *"Tyrotropin behavior in thyroid disorders of childhood."* Pediatr. Res. 7: 28, 1973.
- (108) HERRERA A.R.E., LEHAMAN H.: *"Primary structure of human myoglobin."* Nature (New Biol) 232: 149, 1971.
- (109) HESS J.H.: *"Blood cholesterol and creatinine excretion in the urine as aids to diagnosis and treatment of hyperthyroidism."* Am. Intern. med. 8: 607, 1934.
- (110) HESS R. and PEARSE A.G.E.: *"Dissociation of uridine diphosphate glucoseglycogen transglucosylase from phosphorylase activity in individual muscle fibres."* Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 107, 569, 1961.
- (111) HESSER F.H.: *"Hypertrophia musculorum vera (dystrophia musculorum hyperplastica associated with hypothyroidism: a case study"*. Bull. Johns Hopk. 66, 353, 1940.
- (112) HEUYER G.: LEBOCIVI, S., KOUPELNIK, C.: *"Myxoedeme congenitale hypertrophie musculaire generalisee malformation vertebrale e atrophie corticale,"* Arch. Franc. Pediat. 7: 689, 1950.
- (113) HOCH E.L.: *"Thyrotoxicosis as a disease of mitochondria."* New Eng. Med. 266: 446, 1962.
- (114) HORMAN F., HOLMGREN B.: *"Mechanical response of skeletal muscle in normal, Hyperthyroid and hypothyroid rats."* Acta. Physiol 3: 25, 1953.

- (115) HOOF C., LAEY P., LAMBERT Y.: "*Etude comparative de l'activité enzymatique du tissu musculaire de l'enfant normal et de l'enfant atteint de dystrophie musculaire progressive aux différents stades de la maladie.*" Rev. Franc. Etud. Clin. Biol, II, 510: 1966.
- (116) HOPWOOD N.J., LOCKHART L.H., BRIAN G.T.: "*Acquired hypothyroidism with muscular hypertrophy and precocious testicular enlargement.*" Pediatrics 85: 233, 1974.
- (117) HUDGSON P., PEAQRE G.W.: "*Ultramicroscopic studies of diseased muscle.*" In disorders of Voluntary Muscle, 2nd, ed. Walton, J.N. London Churchill, 1969.
- (118) HUDSON P., MASTAGLIA F.L.: "*Ultrastructural studies of diseased muscle. Metabolic myopathies*" In "Disorders of voluntary muscle". ed. J. N. Walton, Ed. Churchill Livingstone, London, 1974, pg. 380.
- (119) HUGHES B.P.: "*Studies on starch gel electrophoresis of some human muscle proteins.*" Clin. Chim Acta, 6: 794, 1961.
- (120) HUNT C.C., PERL E.R.: "*Spinal reflex mechanisms concerned with skeletal muscle.*" Physiol. Rev. 40: 538, 1960.
- (121) HURLEY K.E. WILLIAMS, B.J.: "*Urinary aminoacids creatinine and phosphate in muscular dystrophy.*" Arch. Biochem. 54: 384, 1955.
- (122) HURWITZ L.O., MC CORMICK D., ALLER I.V.: "*Reduced muscle  $\alpha$ -Glucosidase (acid-maltase) activity in hypothyroid myopathy.*" Lancet, I: 67, 1970.
- (123) HUXLEY H.E.: "*Electron microscope studies of the organisation of the filaments in striated muscle.*" Biochim Biophys, Acta. 12: 387, 1953.
- (124) HUXLEY A.F., NIEDERGERKE R.: "*Structural changes in muscle during contraction. Interference microscopy of living muscle fibres.*" Nature (London) 173, 971, 1954.
- (125) HUXLEY H.R., HANSON J.: "*Changes in the cross-bridges of muscle during contraction and stretch and their structural interpretation.*" Nature (London) 173, 973, 1954.
- (126) IKUO G.: "*Serum creatine phosphokinase isoenzymes in hypothyroidism, convulsion, myocardial infarction and other diseases.*" Clin. Chim. Acta. 52: 27, 1974.

- (127) INGBAR S.H., WOEBER K.A.: "*The thyroid gland in textbook of Endocrinology 4th.*" ed. R.H. Williams Ed. Saunders W.B.Co, Philadelphia, 1968, pág. 236.
- (128) INGOL A.H.: "*Tension output in hyperthyroid and hypothyroid muscles stimulated directly and indirectly*". Thesis University Illinois. Chicago, 1956.
- (129) ISCH F.: "*Techniques d'investigation. Interpretation des tracés electromyographiques normaux et pathologiques in 'Electromyographie'*". Doin-Deren & Cie., París, 1963, pp. 24 y 43.
- (130) IVERSEN K., ASBOE-HANSEN C., CARLSEN F.: "*Electron microscopy of certain muscle lesions in patients with pituitary-thyroid disorders.*" Acta Endocr. 14: 177, 1953.
- (131) IZUMI M.: "*Clinical studies on the mechanism of serum enzyme elevation in thyroid function disorders.*" Folia Endocrinol. Jap. 47: 51, 1971.
- (132) JARCHO L.W., TYLER F.H.: "*Mixedema, myotonia and pseudomyotonia*". J. Clin. Invest. 25: 716, 1956.
- (133) JOB J.C. et al.: "*Treatment des hypothyroïdies de l'enfant.*" Nouv. Presse Med. 5: 305, 1972.
- (134) KENDRICK-JONES J. PERRY S.V.: "*Enzymatic adaptation to contractile activity in skeletal muscle.*" Nature London, 208: 1068, 1965.
- (135) KENDRICK-JONES J., PERRY S.V.: "*The enzymes of adenine nucleotide metabolism in developing skeletal muscle.*" Biochem. J. 103, 207, 1967.
- (136) KIEFFER M.: "*Diagnostic value on the Achilles tendon reflex in thyroid diseases.*" Arg. Brasil Endocr. 15: 55, 1966.
- (137) KINOSHITA M.: "*Metabolic myopathy.*" Brain Nerve (Tokyo), 23: 6, 1971.
- (138) KINOSHITA M.: "*Metabolic myopathy.*" Brain Nerve (Tokyo) 23: 114, 1971.
- (139) KISSEL P., HARTEMAN P., DUC M. L.: In "*Les syndromes myo-thyroïdiens*". Masson & Cie., París 1965, pages. 27-94.

- (140) KISSEL P., HARTEMAN P., DUC M-L.: "*Le reflexogramme achilleen dans les dystyroidies et dans les troubles metaboliques.*" Press. Med. 72: 2.201, 1964.
- (141) KOCHER T.: "*Zur Verthutung des cretinismus und cretinoider Zustau- de nach neuen Forschungen.*" Dtesch. Z. Chir., 34: 556, 1892.
- (142) KLEINE T.O. an CHLOND H.: "*Enzymuster gesunder skett, herz und lat- ter muskelatur des Menschen sowieihrer pathologischen veränderungen mit besonderer berüschichtigung der progressiven muskeldystrophie*" (Drb.). Clin. Chim. Acta, 15: 19, 1967.
- (143) KRUSKEMPER H.L. et al.: "*Serum enzyme activieties in disorders of thyroid function.*" German Med. Montly 14: 55, 1969.
- (144) LAFUSCO F. et al.: "*Indagini istilogische enzimoseriche ed electomiogra- fiche nelle tireomiopatie dell infanzia (Ricerche in seggetti ipotiroidie)*". Pediatría, Napoli, 75: 893, 1967.
- (145) LAMBERT E.H. et al.: "*A study of the ankle in musedema.*" J. Clin, En- docrinol. s 11: 1.186, 1951.
- (146) LAMBERT E.H., SAYRE G.P.: "*Myopathy in rabbits following thyroi- dectomy.*" Am. J. Pjysiol. 183: 636, 1955.
- (147) LANGHANS Th.: "*Anatomische beiträge zur Kenntiniss der cretien.*" Vir- chows Arch. Path. Anat. 149: 155, 1897.
- (148) LAWSON J.D.: "*The free Achilles reflex in hypothyroidism and hyper- thyroidism Neuw.*" Eng. J. Med. 259: 761, 1958.
- (149) LAWSON J.D.: "*Prolonged Achilles reflex (Letter to Ed.).*" Neuw. Eng. J. Med. 268: 739, 1963.
- (150) LELONG M. et al.: "*L' hypothyroidie par anomalie congenitales de hor- monogenese.*" Arch. Franc. Ped. 13: 342, 1956.
- (151) LOMBARDI M., MASINI G.: "*Utilita e limiti del reflessogramma achilleo nella diagnosi delle disfunzioni tiroidee.*" Folia Endocr. 5: 637, 1964.
- (152) LUTTEDTTI V.A.: "*Der verlangsemte Achilles scheenreflex beihypothy- reosen.*" Dtsch. Med. Wschr. 33: 1.462, 1960.
- (153) MAEYENS E., PITNER S.E.: "*Effect of electromiography on creatine phosphokinase and aldolasa.*" Arch. Neurol, 19: 538, 1968.

- (154) MAGALHAES A.S.: "*Creatine phosphokinase isoenzymes in human muscle biopsies.*" Acta Neurol. Belg. 70: 471, 1970.
- (155) MAIR W.G.E.; TOME, F.M.S.: "*Atlas of the ultrastructure of disease muscle.*" Churchill livingstone, Edimburg & London, 1972.
- (156) MAIWEG H.: "*Progressive muskeldystrophie und tyreohypoplasie.*" Z. Ges. Neurol. Psychiat, 63: 107, 1921.
- (157) MARFAN A., GUINON L.: "*Cachexie pachydermique sans chez un enfant.*" Rev. Mensuelle Malades Enfance. Paris, 11: 481, 1893.
- (158) MARGRETH A., NOVELLE F., ALOISI M: "*Unbalanced synthesis of contractile and sarcoplasmic proteins in denervated frog muscle.*" Exp. Cell. Res., 41: 666, 1969.
- (159) MARSDEN C.D., MEADOWS J.C., LANGE G.W.: "*Effect of speed of muscle contraction on physiological tremor in normal subjects and in patients with thyrotoxicosis and myoedema.*" J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 33: 776 1970.
- (160) MARTIN F.I.R., CHOW E., AFORD F.P.: "*Clinical experience with the ankle reflex test.*" Med. J. Austr. 1: 759, 1970.
- (161) MASSON P.: "*Trichome staining and their preliminary technique.*" J. Tech. Methods. 12: 75, 1929.
- (162) MENACHE R. et al.: "*Cratine-kinase isoenzymes innormal and pathological sera.*" Clin. Chim. Acta, 19, 33, 1968.
- (163) MILHORAT A.T., SHAFIC S.A. and GOLOSTONE L.: "*Changes in muscle structure in dystrophic patiente carriers and normal siblings seen by electron microscopy: correlations with levels of serum creatine kinase.*" Ann. N.Y. Acad. Sci.; 138: 246, 1966.
- (164) MILLICHAP J.G.: "*Diseases of the muscles.*" In "Endocrine myopathies". Pediatrics 14 th. ed. H.L. Barnett Ed. Appleton Century-Crofts. New York 1968 pag. 989.
- (165) MOLLARET P., SIGWALD J.: "*Hypertrophie musculaire generalisee et mixedema frustre concomitant cliniquement gueris par le traitement tyroïdien.*" Rev. Neurol. Paris, 71: 513, 1939.

- (166) MOLLARET P., BEAU H.: "*Hypertrophie musculaire avec symptomes myotoniques chez une hypothyroïdienne latente. Troisième presentation de la malade spresepreuve cruciale.*" Bull. Soc. Med. Hop. Paris. 57: 658, 1941.
- (167) MOOSA A., DUBOWITZ V.: "*Slow nerve conduction velocity in cretins.*" Arch. Dis Childhood, 46: 852, 1971.
- (168) MOWRY R.W.: "*Improved procedure for the staiming of acidic polysaccharide by Müllers collidal hydrousferric oxide and ints combination with the Feulge and the Periodic Acid-Schill reactions.*" Lab. Invest. 7: 566, 1958.
- (169) MUCKLOW K.C., BARKER D.J.P.: "*Anke reflex timing as a screening procedure for the detection of hypothyroidism Brit.*" J. Prev. Soc. Med. 24: 16, 1970.
- (170) MULLER J.: "*Über eine Verein fachung der reaktion nach. Hale.*"<sup>1)</sup> Acta Histochemi. 2: 68, s 1955.
- (171) MUNRO D.S., RENSCHILER H., WILSON G.M.: "*Excangeable potasium and sodium in hyperthyroidism.*" Metabolism 7: 124, 1958.
- (172) MURRAY I.P.G., SIMPSON J.A.: "*Acroparesthesia In mixedema. A clinical and electromyographic study*" Lancet 1: 1.360, 1958.
- (173) MUSAJO A., SGEDON I B.: "*Tiroide, sistema nervoso e contrattura muscolare (Ricerca sperimentale).*" Int. Med. Chir. 63: 2.648, 1958.
- (174) NACHMIAS V.T., PADYKULA H.A.: "*A histochemical study of normal and denervated red and white muscles of the rat.*" J. Biophys. Biochem. Cytol. 4: 47, 1958.
- (175) NAJJAR S.S., NACHMAN H.S.: "*The Kocher-Debré-Semelaigne syndrome.*" J. Pediatr. 66: 901, 1965.
- (176) NAJJAR S.S.: "*Muscular hypertrophy in hypothyroid children: The kocher-Debré-Semelaigne syndrome. A review of 24 cases*". J. Pediatr. 85: 236, 1974.
- (177) NELSON W.E.: "*Disorders of the thyroid gland.*" In "Textbook of pediatrics". 8 th. ed. W.E. Nelson Ed. W.B. Saunders. Co. Philadelphia 1969, pag. 1.268.

- (178) NELSON W.E.: *"Growth and development."* In *"Textbook of pediatrics 8 th. ed."* W.E. Nelson Ed. W.B. Saunders Co, Philadelphia. 1969, págs. 18-19.
- (179) NEMEC J. Et al.: *"Relations hip between the P.B.I. value ankle jerk time."* J. Clin. Endocr. Met. 29: 394, 1969.
- (180) NICK J.: *"Les atrophies myopathiques liees a l'insuffisance thyroidienne acquise de l'adulte. Etude critique des syndromes myo-hypothyroïdiens de l'adulte."* These. Med. Paris. 1943.
- (181) NICKEL S.N. et al.: *"Myxedema neuropathy and myopathy. A clinical and pathological study"*. Neurology, 111: 125, 1961.
- (182) NOLTE J. et al.: *"Enzyme response to thyrotoxicosis andhypothyroidism in human liver and muscle comparative aspects."* Europ. J. Clin. Invest: 2: 141, 1972.
- (183) NORRIS F.H. jr., PANNER B.J.: *"Hypothyroid myopathy clinical, electromyographical and ultrastructural observations."* Arch. Neurol. 14: 574, 1966.
- (184) NUTTALL F.Q.; WEDEIN D.S.: *"A simple rapid colorimetric method for determination of creatine kinase activity"* J. Lab. Clin. Med. 68: 324, 1966.
- (185) NUTTALL F.G.: *"Tissue and serum cratine Kinase activity in hypothyroid rats."* J. Endocr. 42: 495, 1968.
- (186) OPPENHEIMER H., BARANY K., MILCHORT A.T.: *"Myosin from mice with hereditary muscular dystrophy"*. Proc. Soc. Exp. Biol. (New York) 116: 877, 1964.
- (187) ORD W.M.: *"On some disorders of nutrition relatel with afrections of the nervous system."* Brit. Med. J. 2: 205, 1884.
- (188) OSORIO C. et al.: *"The assesment of free thyroxine in plasma."* Clin. Sci. 23: 525, 1962.
- (189) PAINE R.S., APPE T.E.: In *"Neurological examination of children."* Spastic Society and Heinemann London, 1966.
- (190) PANGARO J.J.A.: *"Thyroid myopathy: Enzyme study."* Medicina (B. Aires) 30: 442, 1970.



- (191) PARKER K.L.: "*Two cases of mixedema with nervous and mental features.*" Proc. Soc. Mayo Clin. 8: 727, 1933.
- (192) PASSOUANT-FONTAINE TH.: "*Resistence á la fatigue musculaire chez le rat thyroidoprive.*" C.R. Soc. Biol. París, 145: 235, 1951.
- (193) PASSOUANT-FONTAINE TH.: "*Le rôle de la thyroïde dans la resistance á la fatigue musculaire.*" Montpellier Med. 45: 548, 1954.
- (194) PEARCE J., AZIZ H.: "*The neuromyopathy of hypothyroidism. Some new observa.*" J. Neurol. Sci. 9: 243, 1969.
- (195) PEARSE A.G.E.: "*Enzyme histochemistry and in biochemical alignments.*" In "The Scientific Basis of Medicine, Annual Reviews". The Athlone Press (British Postgraduates Medical Federation). London, 1962, pag. 215.
- (196) PEARSE A.G.E.: In "*Histochemistry. Theoretical and applied*". Vol. 1, 3rd. Churchill, London, 1972, pag. 475.
- (197) PELLEGRINO C., FRANZINI C.: "*An electron microscope study of denervation atrophy in red and white skeletal muscle fibre.*" J. Cell. Biol. 17: 327, 1963.
- (198) PENDEN N., PENDE V.: "*L'atletismo mixedematoso, Folia Endocrinol*". 5: 138, 1952.
- (199) PENNINGTON R.J.Y.: "*Biochemical aspects of muscular dystrophy.*" In "Biochemic aspects of neurological disorders", J.N. Cunnings & M. Kemer Eds. Blackwell Oxford, 1965.
- (200) PENNINGTON R.J.T., ROBINSON J.E.: "*Catepsin activity in normal and dystrophic human muscle*". Enzymol Biol. Clin. 9: 175, 1968.
- (201) PENNINGTON R.J.T.: "*Biochemical aspects of muscular disease.*" In "Disorders of voluntary muscle", 3rd. ed. J.N. Walton Ed. Churchill Livingstone, London, 1974 pag. 488.
- (202) PICARD R. et al.: "*Les dystrophies musculaires hypertrophiques associees a l'insuffisance thyroidienne acquise de l'adulte.*" Sem. Hôp. (París), 31, 1553, 1955.
- (203) PIPBERGER H., KALIN R., WEGMANN T.: "*Musculare storungen beider hypothyreose.*" Schweiz. Med. Wschr. 85: 420, 1955.

- (204) POINSO P. et al.: "*A propos d'un cas d'amyotrophie mixoedemateuse.*" Bull. Soc. Med. Hôp., Paris 77: 479, 1961.
- (205) PONCHER H.G., VISSCHER M.B., WOODWARD, H.: "*Creatine metabolism in children with hypothyroidism.*" J. Amer. Med. Ass. 102: 1.032, 1934.
- (206) PURCHIT K.R., MURTHY R.R.: "*The Kicher-Debré-Semer laigne syndrome: Hypothyroidism with muscular hypertrophy.*" Indian. Pediatr. 6: 338, 1969.
- (207) RAJU T.N.K.: "*Hypothyroid hypertrophic myopathy, a clinical and histochemical study.*" Neurol. India, 19: 133, 1972.
- (208) RAO M., SHAAUKAR P.S.: "*Kocher-Debré-Semelaigne syndrome. A case report of a twin sister.*" J. Ass. Physicians, India, 20: 407, 1972.
- (209) REINFRANK R.F. et al.: "*Observations of Aquilles reflex.*" J. Amer. Med. Ass. 199: 1, 1967.
- (210) RICHARSON A.T., BARWICK D.D.: "*Clinical electromyography.*" In "Disroder of voluntary muscle 3 rd. ed. J.N. Walton Ed Churchill Livingston, London, 1974 pag. 310.
- (211) RIMBAUD L., PASSONANT, P.: "*Les dystrophies musculaires des hipotiroïdés.*" Rev. Neurol. Paris, 79: 81, 1947.
- (212) RODRIGUEZ A.A., OESTER j.T.: "*Electromyography.*" In "Some clinical applications of electroneurophysiology especially elecrradiagnosis and electrontograh" S. Licht, E. Licht Eds. New. Haven, Conn, 1956, pag. 191.
- (213) ROSALKI S.B.: "*Cratine phosphodinase isoenzymes.*" Nature 207: 414, 1965.
- (214) RUSSWUEN L.: "*Achilles tendon reflex and thyroid gland function.*" Z. Ges. Inn, Med. 21: 180, 1966.
- (215) RUTENGURG A.M., GOFSTEIN R., SELIGMAN A.M.: "*Preparation of a new tetrazolium salt which yields a blue pigment on reduction and ints use in the demonstrations of enzymes in normal and neoplastic tissues Cancer.*" Res., 10: 113, 1950.

- (216) SAITO J., HIBI I., KAWAZURA J.: "*Creatine phosphokinase levels in hypothyroidism*". Lancet 2: 252, 1963.
- (217) SAITO M.: "*Relationship between serum protein bound iodine and serum creatine phosphokinase (C.P.K.) activity in hypothyroidism in children.*" Acta Pediatr. Japon., 71: 149, 1967.
- (218) SANDERS V.: "*Neurological manifestations of mixedema.*" Ne2. Engl. J. Med. 266: 547, 1962.
- (219) SAPUTO V., VALLI J., PENEFF P.: "*Il relfexogramma echilleo in pedia-  
tria.*" Min. Ped. 23: 1.453, 1971.
- (220) SCARPALEZOS S. et al.: "*Neurol and muscular manifestations of hypo-  
thyroidism.*" Arch. Neurol. 29: 140, 1973.
- (221) SHAFER R.B., NUTTALL F.Q.: "*Achilles reflex in thyroid disorders a  
10 year clinical evaluation.*" Am. J. Med. Sci. 264: 313, 1972.
- (222) SCHAPIRA G., DREYFUS J.C., LEAU O.: "*Sur la biochemie du muscle  
hypothyroidiem.*" C.R. Soc. Biol. Parfs, 143: 203, 1949.
- (223) SCHAPIRA G. et al.: "*The molecular turnover of muscle aldolase.*" J.  
Biol. Chem. 235: 1.738, 1960.
- (224) SHAPIRO S.: "*Metabolic and maturation effects of thyroxine in the in-  
fant rat.*" Endocrinology 78: 527, 1966.
- (225) SCHAPIRA G.: DREYFUS, J.C., ALLARD, D.: "*Lés isozymes de la crea-  
tinekinase et l' aldolase du muscle foetal et pathologique.*" Clin. Chin. Ac-  
ta. 20: 439, 1967.
- (226) SHAPOSNICK F. et al.: "*Aldolasa and glutamic-oxilacetic transaminasa  
in evaluation of musculoskeletal involvement.*" Rev. Clin. Esp. 119: 125,  
1970.
- (227) SCHULTZ A.: "*Ueber einen fall von athyreosis congenita myxodem miy  
besonderer berucksichtigung der dabei beocachteten muskelveranderungen  
Virchows.*" Arch. Path. Anat. 232, 302, 1921.
- (228) SCHWARTZ N.B., LEIN A.: "*Effects of thyroxine on skeletal muscle  
function.*" Amer. J. Phys. 182: 5, 1955.

- (229) SCHWARTZ N.B., INGOLD A.H.: "*Effect of thyroxinon stimulus frequency tension output relationship in the neuromuscular system.*" Fed. Proc. 15: 166, 1956.
- (230) SELIGMAN A.M., RETENBERG, A.M.: "*The histochemical demonstration of succinic dehydrogenase.*" Science, 113: 317, 1951.
- (231) SHEPARD Th. H.: "*Hipotiroidism.*" En "*Enfermedades genéticas y endocrinas de la infancia*". Lytt I. Gardner Ed.: Salvat, Barcelona 1971, pg. 228.
- (232) SHERMAN L.: "*Reflex changes in mixedema.*" New Eng. J. Med. 226: 1.120, 1962.
- (233) SHERMAN L., GOLDBERG M., LARSON F.C.: "*The achilles reflex. A diagnostic test of thydoid dysfunction.*" Lancet, 1:243, 1963.
- (234) SIBLEY J.A., LEHNINGER H.L.: "*Aldolasa activity. Colorimetric method.*" J. Biol. Chem. 177: 859, 1949.
- (235) SIBLEY J.A.: "*Aldolase in serum or other fluids.*" Ann. New York. Acad. Soc. 75: 339, 1958.
- (236) SIMPOSON G.M., BALIR G.L.: "*Tendon reflexes in myxedema.*" Brit. Med. J. 2: 1.833. 1962.
- (237) SLAUCK A.: "*Beitragezur Denntuiss der muskel veranderungen bei myxo-dem und myotonia atrophica.*" Ztschr. Ges. Neurol. Psychiat. 67: 276, 1921.
- (238) SMITH J., ZELLWEGER H., AFIFI A.K.: "*Muscular from of glycogenosis, ltypo II (pompe) Report of a case with unusual features.*" Neurology Minneapolis 17: 537, 1967.
- (239) SOFFER L.J. et al.: "*Body Fluids and elecyrolyte balance in mixedema* Acta. Endocr. 17: 418, 1954.
- (240) SPIRO A.J. et al.: "*Cretinism with muscular hperitrophy (Kohcer-Debre-Semelaigne syndrome). Histochemical and ultrastructural study of skeletal muscle.*" Arch. Neurol. 23: 340, 1970.
- (241) SQUIRES R.B., LANGHORNE W.H.: "*A comparison of currently popular thyroid function tests.*" Amer. J. Clin. Path. 46: 189, 1966.
- (242) STAMBURY J.B., HEDGE, A.N.: "*A study of a family of gotrous cretins*". J. Clin. Endocr. 10: 1.472, 1950.

- (243) STOPOZYK K.: "Reflexograph evaluation of thyroid function in healthy children with hormonal disturbances." Bull. Pol. Med. Sci. Histo. 14: 68, 1971.
- (244) TAKAMORI M. et al.: "Myasthenic syndromes in hypothyroidism." Arch. Neurol. 26: 326, 1972.
- (245) TAKEUCHI T.: "Histochemical demonstration of branching enzymes (ampl-1 4-1,6 transglucosidase) in animal tissues." J. Histoche. Cytochem. Cytochem, 6:208, 1958.
- (246) TAKEUCHI T., GLENNER G.G.: "Histochemical demonstration of a pathway for polysaccharide synthesis from uridine diphosphoglucose." Histoche. Cytochem. 8: 288, 1960.
- (247) TAKEUCHI T., KURUAKI H.: "Histochemical demonstration of uridine diphosphate glucose-glycogen transferase in animal tissues." J. Histochem. Cytochem. 9: 304, 1961.
- (248) TANGHERONI W., CAO A.: "Ultrastructural features of the muscle fibres in congenital hypothyroidism." Pathol. Anat. 354: 223, 1971.
- (249) TARENTINO A.L., RICHTER D.A., WESTERFFEL' W.W.: "The concurrent induction of hepatic glycerolphosphate dehydrogenase and malate dehydrogenase by thyroid hormone Biochem." Biophys Acta 124: 295, 1966.
- (250) TATA J.R.: "Biological action of thyroid hormones at the cellular and molecular levels." "Action of Hormones on Molecular Processes". G. Litwack, D. Krithcevsky. Eds. John Wiley & Sons Inc. New York 1964, pages 58-131.
- (251) TERMAN L.M., MERRIL M.A.: "Medida de la inteligencia." Sexta ed. Espasa, Calpe, S.A. Madrid, 1964.
- (252) THIEBOLT L., BLASIE S.: "Etude comparée de l'activité de la L. et D.L. Tri-iodo-thyronine par rapport a celle de la L. Thyroxine." Thérapie XIV, 631, 1959.
- (253) THONSON R.A., VIGNES P.J.: "Serum Aldolase in muscle disease." Arch. Int. Med. 103, 551, 1959.
- (254) THORN G.W.: "Cratin study in thyroid disorders." Endocrinology 20: 628, 1971.

- (255) TUBIANA M. et al.: "*Etude comparative du reflexogramma achillien et des autres test de la fonction thyroidinne.*" Press. Med. 75: 375, 1967.
- (256) VAAMONDE L.R. et al.: "*Lesiones estructurales yultraestructurales del músculo estriado en un paciente con hipotiroidismo adquirido.*" Patología 2: 113, 1975.
- (257) VALDES-DIAZ R.: "*Miotonía congénita.*" Arch. Med. Infant. 1: 15, 1932.
- (258) VAN VYK J.J., GRUMBACH M.M.: "*Syndrome of preococious menstruation and galactorrhea in juvenile hypothyroidism: An example of hormonal overlarp in pituitary feedback.*" J. Pediatr. 57: 416, 1960.
- (259) VIGNOS P.J., LEFKOWITZ J.: "*A biochemical study of certain skeletal muscle constituens in human progressive muscular dystrophy.*" J. Clin. Invest. 38: 873, 1959.
- (260) VITAL Cl. BERGOUGMAN M., BATAILLE J.M.: "*Myopathies hypot-huroidiennes: Etude en microscopie optique et microscopie electronique avant et apres traitment.*" Soc. Franc. Neurol. Seance 3 Nov. 1966.
- (261) VULPE M., MARTINEZ A.: "*Rapid stimation fo thyroid flunction by photomotography.*" Canad. Med. Ass. J. 91: 101, 1964.
- (262) WALDSTEIN Sh. S. et al.: "*The electromyogram in mixoedema.*" Arch. Intern. Med. 101: 97, 1958.
- (263) WEISSBEIN A.S., LAWSON J.D.: "*Paradoxical Lengythening of muscle contraction time in hypothyroid patientes given small doses of L-triyo-dothyroxine and dessicated thyroid.*" J. Clin. Endoc. Meta. 20: 429, 1960.
- (264) WETZEL N.C.: "*Growth and development.*" O. Clases, Ed. Medical Physics. Chicago, Illinois, 1964.
- (265) WILKINS L.: "*Hypothyroidism.*" In "The diagnosis and treatman of endocrine disorders in childhood and adolescence" 3rd. Ed. Ch. C. Thomas Ed., Sprinffield, Illinois, 1965, pags. 95-113.
- (266) WILLIAMS R.H.: "*The tiroid gland.*" In "Texbook of endocrinology 5 th. ed., R.H. Williams Ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1974, pags. 228-246.

- (267) WILSON J., WALTON J.N.: "*Some neuromuscular manifestations of hypothyroidism.*" J. Neurol. Neurosurg Psych. 22: 320, 1959.
- (268) WROBLEWSKY F.: "*Lactodehydrogenase spectrophotometric method.*" Proc. Soc. Biol. Med. 90: 219, 1955.
- (269) WROBLEWSKY F.: LA DUEZ, J.S.: "*Ultraviolet determination of lactate dehydrogenase (L.D.H.).*" Proc. Soc. Exp. Bio. & Med. 90: 210, 1955.
- (270) TONG R.N.: In "*The neurologic examination*" 3 rd. ed. Harper & Row. New York, 1967.
- (271) ZIERLER K. et al.: "*On creatinuria in man.*" "The roles of the renal tubule and of muscle mass". Byll Johns. Hopk. Hosp. 85: 370, 1949.
- (272) ZIERLER K.: "*Muscle membrane as a dynamic structure and its permeability to aldolase.*" Ann. N.Y. Acad. Sci. 75: 227, 1958.